

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**VORHERSAGEWERT KLINISCHER UND KERNSPINTOMOGRAPHISCHER
PARAMETER FÜR DIE KRANKHEITSENTWICKLUNG BEI MULTIPLER
SKLEROSE**

—
EINE RETROSPEKTIVE LONGITUDINALE STUDIE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ELANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN

DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORGELEGT VON
ANNIKA MAGDALENA HAHN

2010

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**VORHERSAGEWERT KLINISCHER UND KERNSPINTOMOGRAPHISCHER
PARAMETER FÜR DIE KRANKHEITSENTWICKLUNG BEI MULTIPLER
SKLEROSE**

—
EINE RETROSPEKTIVE LONGITUDINALE STUDIE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ELANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN

DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORGELEGT VON
ANNIKA MAGDALENA HAHN

2010

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber
1.Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn
2.Berichterstatter:	PD Dr. med. Jürgen Schlaier
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Ingo Kleiter
Tag der mündlichen Prüfung:	21.10.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Multiple Sklerose	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	5
1.1.3 Klinische Einteilung, natürlicher Krankheitsverlauf und Prognose	6
1.1.4 Klinische Symptomatik.....	10
1.1.5 Diagnose der Multiplen Sklerose	11
1.1.6 Apparative Diagnostik.....	13
1.1.6.1 MRT-Diagnostik.....	13
1.1.6.1.1 MS-Läsionen	13
1.1.6.1.2 MS und Hirnatrophie	16
1.1.6.2 Liquordiagnostik.....	20
1.1.6.3 Elektrophysiologische Diagnostik	20
1.1.7 Therapie und Prophylaxe	20
2. Zielsetzung.....	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Patientenkollektiv und klinische Verlaufsparemeter	23
3.2 MRT Akquisition.....	25
3.3 MRT Auswertung.....	26
3.3.1 Auswertung Läsionen	26
3.3.2 Auswertung Atrophie.....	28
3.3.2.1 Auswertung Atrophie 2-dimensional / linear	28
3.3.2.2 Auswertung Atrophie 3-dimensional	29
3.3.2.3 Validierung.....	31
3.4 Statistische Auswertung	31

3.5 Ethnische Belange.....	32
-----------------------------------	-----------

4. Ergebnisse.....33

4.1 Entzündungsspezifische Parameter 33

4.1.1 Beschreibung der klinischen und kernspintomographischen Basisdaten	33
4.1.2 Beschreibung der klinischen Verlaufsdaten.....	36
4.1.3 Auswertung der entzündungsspezifischen Parameter im Gesamtkollektiv	37
4.1.4 Auswertung der entzündungsspezifischen Parameter in den Untergruppen.....	40
4.1.4.1 Patienten mit schubförmig-remittierender-MS.....	41
4.1.4.2 Patienten mit primär-progredienter-MS und sekundär-progredienter-MS	42
4.1.4.3 Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren	43
4.1.4.4 Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre	44
4.1.4.5 Patienten ohne Therapie.....	46
4.1.4.6 Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie.....	47

4.2 Atrophieparameter 49

4.2.1 Beschreibung der kernspintomographischen und klinischen Basisdaten	50
4.2.2 Beschreibung der klinischen Verlaufsdaten.....	52
4.2.3 Auswertung der Atrophieparameter im Gesamtkollektiv	53
4.2.4 Auswertung der Atrophieparameter in den Untergruppen.....	56
4.2.4.1 Patienten mit schubförmig-remittierender-MS.....	56
4.2.4.2 Patienten mit primär-progredienter-MS und sekundär-progredienter-MS	57
4.2.4.3 Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren	57
4.2.4.4 Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre	58
4.2.4.5 Patienten ohne Therapie.....	59
4.2.4.6 Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie.....	60

4.3 Klinische Basiswerte..... 60

4.3.1 Auswertung der klinischen Basiswerte im Gesamtkollektiv	61
4.3.2 Auswertung der klinischen Basiswerte in den Untergruppen	64
4.3.2.1 Patienten mit schubförmig-remittierender-MS.....	64

4.3.2.2 Patienten mit primär-progredienter-MS und sekundär-progredienter-MS	65
4.3.2.3 Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren	65
4.3.2.4 Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre	66
4.3.2.5 Patienten ohne Therapie	67
4.3.2.6 Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie	68
4.4 Multiple Regressionsanalyse	69
5. Diskussion	71
5.1 Vorhersagewert der entzündungsspezifischen Parameter	71
5.2 Vorhersagewert der Atrophieparameter	76
5.3 Vorhersagewert der klinischen Basiswerte.....	79
5.4 Vorhersagewert der Multiplen Regressionsanalyse.....	81
5.5 Studiendesignaspekte und methodische Gesichtspunkte	82
5.5.1 Limitationen der Studie und Ausblick auf zukünftige Forschung.....	82
5.5.2 Methodische Gesichtspunkte.....	83
6. Zusammenfassung.....	85
7. Literaturverzeichnis.....	86
8. Anhang.....	93
8.1 Abbildungsverzeichnis.....	93
8.2 Tabellenverzeichnis	95

8.3 Abkürzungsverzeichnis und Glossar	99
9. Lebenslauf.....	101
10. Danksagung	103

1. Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) wurde erstmals umfassend von dem französischen Neurologen Jean Martin Charcot (1825-1893) beschrieben, der im Pariser Armenkrankenhaus „La Salpêtrière“ die klinischen Besonderheiten dieser Erkrankung untersuchte. Bei den Autopsien erkrankter Patienten fanden sich multiple gliöse Herde im zentralen Nervensystem (ZNS), weswegen die Erkrankung als „Sclerose en Plaque“ bzw. „Polysklerose“ bezeichnet wurde (1). Heute spricht man dagegen eher von „Encephalomyelitis disseminata“ oder Multipler Sklerose (MS).

1.1.1 Epidemiologie

Die MS ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Weltweit wird die Zahl der Erkrankten auf mehr als zwei Millionen geschätzt. Das Erstmanifestationsalter liegt meist zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade (2; 3). Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit zeigt sich ein auffälliges geographisches Verteilungsmuster. In der äquatorialen Zone ist die MS seltener als in den nördlichen oder südlichen Breiten. Die höchste Prävalenz besteht in Großbritannien, Irland und Skandinavien. In Deutschland liegt die Prävalenz bei 149 Erkrankten pro 100.000 Einwohner, woraus sich eine Gesamtzahl von etwa 122.000 Erkrankten ergibt (4). Die Inzidenz liegt in Deutschland bei ca. 2-3 pro 100.000, wobei Frauen 2-3-mal häufiger betroffen sind als Männer (5).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Nach wie vor ist die Ursache der Erkrankung nicht abschließend geklärt, es ist jedoch ein multifaktorielles Geschehen anzunehmen.

Wichtigster Einflussfaktor ist hierbei die genetische Prädisposition, die im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren die Erkrankungswahrscheinlichkeit festlegt. Nach dem aktuellen Wissensstand ist die MS eine T- und B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung, die durch fokale, entzündlich-entmarkende Läsionen im ZNS mit unterschiedlich ausgeprägtem Verlust an Axonen, reaktiver Gliose und teilweiser Remyelinisierung gekennzeichnet ist. Die Entmarkungsherde, die als so genannte „Plaques“ bezeichnet werden, sind gekennzeichnet durch den Verlust von Myelinscheiden und finden sich in der weißen Substanz des gesamten

ZNS. Prädilektionsstellen sind vor allem Sehnerven, Balken, Kleinhirn mit Kleinhirnstielen und der Boden des IV. Ventrikels (6).

Des Weiteren kommt es schon im frühen Krankheitsverlauf zu einer Atrophie der grauen und weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks, welche als Ausdruck einer irreversiblen degenerativen Gewebsschädigung zu verstehen ist (7).

1.1.3 Klinische Einteilung, natürlicher Krankheitsverlauf und Prognose

Da sich bezüglich des klinischen Verlaufs der MS individuell sehr große Unterschiede zeigen, wurde die Erkrankung in verschiedene Subtypen eingeteilt, um so eine bessere Voraussage für den einzelnen Krankheitsfall und seine Entwicklung treffen zu können (8).

Insgesamt werden drei verschiedene Verlaufsformen, teilweise mit Untertypen, unterschieden:

1. Schubförmig-remittierender Verlauf (relapsing remitting MS; RRMS)
2. Sekundär chronisch progredienter Verlauf (secondary progressive MS; SPMS)
3. Primär chronisch progredienter Verlauf (primary progressive MS; PPMS)

Als Schub bezeichnet man einen objektiv erfassbaren, neu aufgetretenen oder gravierend verschlechterten fokal-neurologischen Ausfall, der für die Dauer von mindestens 24 Stunden bestehen bleibt. Zur letzten vorhergegangenen Verschlechterung muss ein zeitlicher Abstand von mindestens einem Monat gegeben sein. Der Beginn eines Schubes kann in der Regel gut abgegrenzt werden, das Schubende ist dagegen schwieriger zu definieren, da auch inkomplette Remissionen möglich sind. Beim schubförmig-remittierenden Verlauf ist im Allgemeinen mit Besserungen innerhalb von einigen Tagen bis zu einem Monat zu rechnen. Die Rückbildung von Symptomen ist nach 2 Monaten noch in 85 % der Fälle möglich, nach 3 Monaten in 30 % und nach 6 Monaten immerhin noch in 10 % der Fälle (9). Allerdings steigt mit der Erkrankungsdauer die Zahl an inkompletten Remissionen nach Schüben an.

Bei ca. 85-90% der Patienten beginnt die MS mit einem schubförmig remittierenden Verlauf. Beim natürlichen Verlauf liegt die Schubrate (Anzahl der Schübe innerhalb eines Jahres) bei etwa zwei Schüben pro Jahr und nimmt im Verlauf der Erkrankung kontinuierlich ab. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Schubrate in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung, vor allem im ersten Erkrankungsjahr, am höchsten ist und im weiteren Verlauf kontinuierlich abnimmt (10; 11). Jeder vierte Patient mit schubförmigem Verlauf entwickelt innerhalb von zehn Jahren eine sekundär-progrediente Verlaufsform mit oder ohne überlagerte Schübe (12).

Etwa 10% der Patienten zeigen schon zu Beginn einen primär-progredienten Verlauf ohne abgrenzbare Schübe. Mit zunehmendem Alter bei Erkrankungsbeginn steigt auch der Anteil der Patienten mit einer primär-progredienten Verlaufsform. Die Verlaufsformen sind in Abbildung 1.1 grafisch dargestellt.

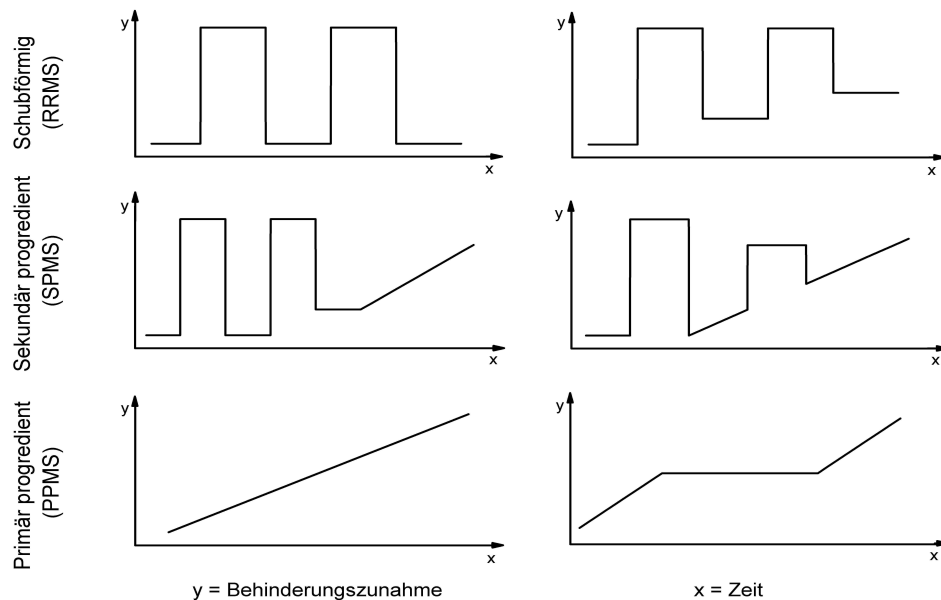


Abbildung 1.1 Grafische Darstellung der RRMS-, SPMS- und PPMS-Verlaufsform. Rechts dargestellt sind mögliche Varianten der jeweiligen MS-Verlaufsform.

Da die einzelnen MS-Verlaufstypen nicht den gesamten Krankheitsverlauf eines Patienten widerspiegeln, wird häufig, anstatt von Verlaufstypen eher von MS-Stadien gesprochen, wobei dem schubförmigen Stadium in etwa jedem zweiten Fall ein chronisch-progredientes Stadium folgt.

Unabhängig von der Verlaufsform besteht in Deutschland bei ca. 20% der Patienten ein so genannter benigner Verlauf der Erkrankung (13). Nach initialen Schüben mit vollständiger Remission verschlechtert sich diese Form der MS im Laufe der Zeit nicht. Es kommt innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren zu keinen bleibenden Behinderungen (Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 3 nach 15 Jahren) und zu keiner Einschränkung der Gehfähigkeit.

Die maligne MS vom Marburg-Typ findet sich in deutlich weniger als 5% der Fälle und manifestiert sich eher bei jüngeren Patienten. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass sich bereits innerhalb der ersten Jahre eine erhebliche Behinderung einstellt, die rasch zum Tode führen kann.

Die Prognose der MS ist auf Grund der Heterogenität der Verlaufsformen für den einzelnen Patienten schwer zu bestimmen. Insgesamt hat aber die MS eine bessere Prognose als häufig angenommen wird. Früher war die Lebenserwartung von MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um ca. 15 Jahre reduziert. Durch die Möglichkeit der früheren Diagnosestellung und der besseren Therapiemöglichkeiten beträgt die Einschränkung der Lebenserwartung heute nur noch etwa 6-7 Jahre (14).

Prognostische Parameter für einen günstigen Krankheitsverlauf sind ein Erkrankungsalter unter 35 Jahren, eine Optikusneuritis oder eine sensible Störung als Erstmanifestation, ein schubförmig vollständig remittierender Verlauf bei niedriger Schubrate in den ersten 2 Jahren, eine lange Phase mit einem EDSS < 3, sowie eine initial unauffällige MRT (13; 15). Prognostisch ungünstig hingegen sind ein hohes Erstmanifestationsalter, eine multifokale oder motorische Erstsymptomatik, eine hohe Schubfrequenz in den ersten 2 Jahren, bleibende neurologische Ausfälle nach 5 Jahren und eine hohe Läsionslast in der initialen MRT (13; 16). Unbehandelt sind 50% der Patienten mit initialer RRMS nach 10 Jahren Erkrankungsdauer auf eine Gehilfe angewiesen (17). Alle großen Verlaufsstudien zeigen, dass sich der klinische Verlauf der MS nach Eintritt in ein chronisch progredientes Stadium unabhängig von den oben genannten Parametern kontinuierlich verschlechtert, also unabhängig ist vom Verlaufstyp, der Anzahl der Schübe und der Erkrankungsdauer bis zu diesem Zeitpunkt. Nach Eintritt in ein progredientes Stadium wird der EDSS von 6 bzw. 7-8 im Durchschnitt nach 12 bzw. 22 Jahren erreicht (18; 19). Die Schubfrequenz hat im chronischen Stadium keinen Einfluss mehr auf den weiteren Krankheitsverlauf (12). Dieser natürliche Verlauf der Krankheitsentwicklung für verschiedene MS-Verläufe ist in Abbildung 1.2 grafisch dargestellt. Außerdem zeigt sich beim Vergleich der Krankheitsentwicklung von MS-Patienten verschiedener epidemiologischer Studien, dass ein ähnlicher zeitlicher Verlauf bis zum Erreichen bestimmter körperlicher Beeinträchtigungen, gemessen am EDSS, besteht. (Abbildung 1.3).

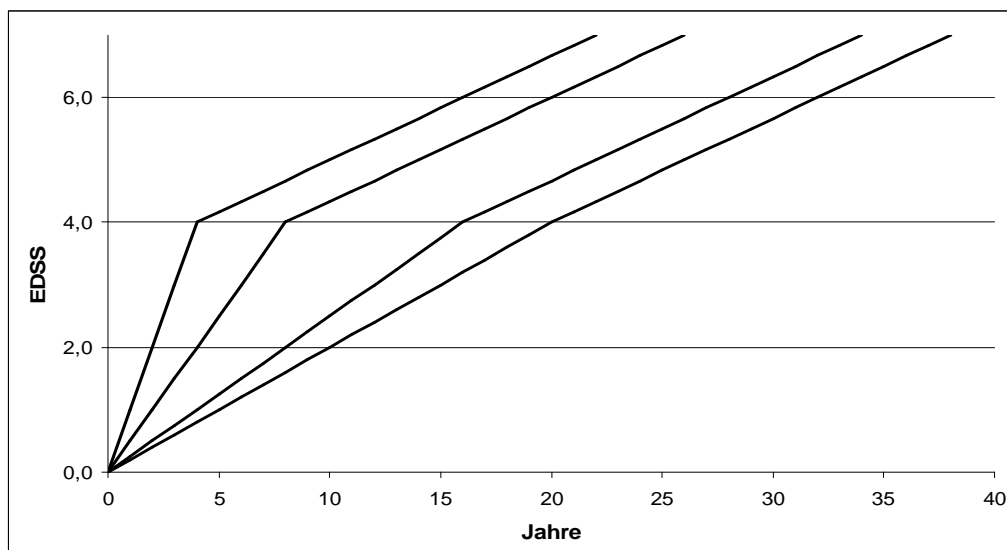


Abbildung 1.2 Mittlere Zeit bis zum Erreichen verschiedener Beeinträchtigungsgrade, gemessen mit dem EDSS. Die verschiedenen Kurven repräsentieren unterschiedliche MS-Verläufe, die nach Eintritt in ein progredientes Stadium (hier bei einem EDSS von 4,0) in eine uniforme Krankheitsprogression übergehen.

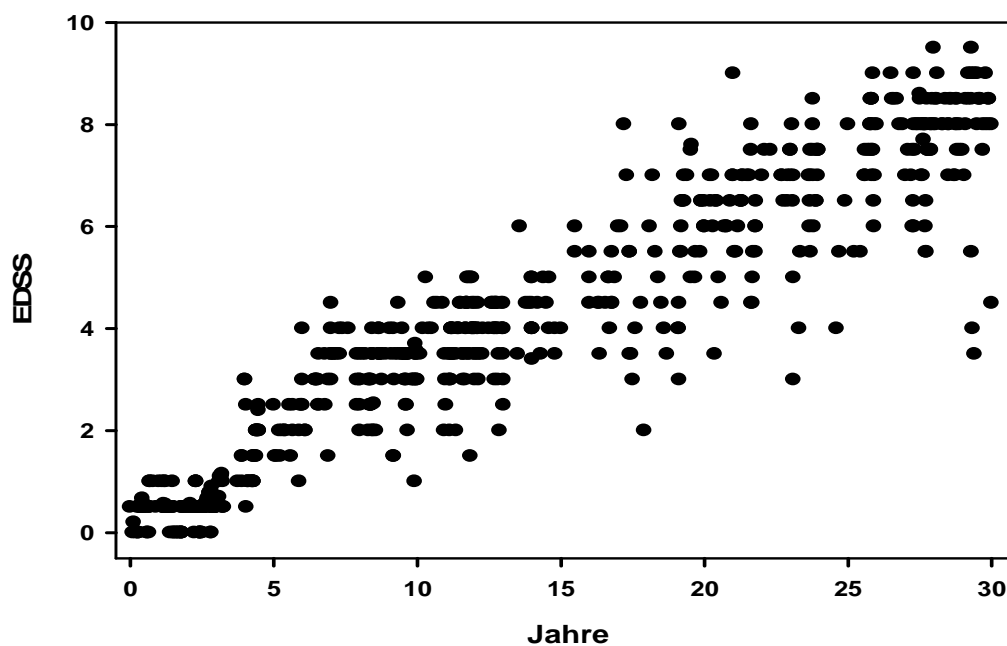


Abbildung 1.3 Zeitlicher Verlauf der Krankheitsentwicklung einer MS-Kohorte, modifiziert nach (20). In diesem Patientenkollektiv lag die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 3,0 bei 8 Jahren, von 6,0 bei 20 Jahren und von 7,5 bei 30 Jahren.

1.1.4 Klinische Symptomatik

Je nach Lokalisation der Läsionen im ZNS können bei der MS eine Vielzahl klinischer Symptome auftreten. Es existieren jedoch einige für MS typische Symptome und Befundkonstellationen. Die häufigsten Erstmanifestationen sind Optikusneuritiden, Gangstörungen und Paresen der Beine und Störungen der Sensibilität, häufig in Form von unangenehmen Missempfindungen (21). Daneben können Schwindel oder ein Kleinhirnsyndrom mit Ataxie und Augenbewegungsstörungen sowie Störungen der Sphinkterfunktion von Blase und Mastdarm auftreten. Typische Symptomkombinationen im weiteren Verlauf sind zum Beispiel Sensibilitätsstörungen und eine spastische Paraparese der Beine, rezidivierende Lähmungen wechselnder Augenmuskelnerven oder ein spastisch-ataktischer Gang mit Sensibilitätsstörungen und Blasenstörungen (6).

Da die Symptome der MS so heterogen und ihre Veränderungen anamnestisch nicht zuverlässig erfassbar sind, ist es üblich den Schweregrad der Erkrankung anhand eines standardisierten Bewertungsbogens festzustellen. Eine häufig verwendete Leistungsskala ist die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke (22). Der EDSS erfasst auf 11 Stufen von 0-10 den Grad der Behinderung von MS-Patienten. Die motorischen Funktionen, insbesondere das selbstständige Gehen sind hierbei besonders gewichtet (Tabelle 1.1).

EDSS	Behinderungsgrad
0	Normaler neurologischer Befund
1,0	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde in einem funktionellen System
1,5	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde in mehr als einem funktionellen System
2,0	Minimale Behinderung in einem funktionellen System
2,5	Minimale Behinderung in mehr als einem funktionellen System
3,0	Ohne Hilfe gehfähig, leichtgradige Behinderung in einem funktionellen System
3,5	Ohne Hilfe gehfähig, mäßige Behinderung in mehr als einem funktionellen System
4,0	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 500 m, schwere Behinderung in einem funktionellen System
4,5	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 300 m, schwere Behinderung in einem oder mehrerer funktioneller Systeme
5,0	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 200 m, volle Arbeitsfähigkeit nicht möglich
5,5	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 100 m
6,0	Mit einseitiger Gehhilfe gehfähig über mind. 100 m
6,5	Mit beidseitiger Gehhilfe gehfähig über mind. 20 m
7,0	Gehfähigkeit mit Hilfe höchstens 5 m, aktiver Rollstuhlfahrer, Transfer ohne Hilfe
7,5	Gehfähigkeit mit Hilfe wenige Schritte, aktiver Rollstuhlfahrer, Transfer nur mit Hilfe
8,0	An Rollstuhl gebunden, Arme funktionell einsetzbar, Transfer nur mit Hilfe, Selbstpflege weitgehend möglich
8,5	Weitgehend ans Bett gebunden, Gebrauch der Arme eingeschränkt möglich, Selbstpflege eingeschränkt möglich
9,0	Bettlägerig, Arme funktionell nicht einsetzbar, Patient kann essen und kommunizieren
9,5	Gänzlich hilfloser Patient, unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren
10	Tod infolge MS

Tabelle 1.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (22).

1.1.5 Diagnose der Multiplen Sklerose

Die Diagnose der MS wird klinisch und MR-tomographisch gestellt (23; 24) und ist auf Grund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe und des Fehlens MS-spezifischer Symptome nicht immer einfach zu verifizieren. Sie gründet sich vor allem auf fokal neurologische Ausfälle, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen des ZNS auftreten. Dies wird auch als Disseminierung in Zeit und Ort bezeichnet. Die klinische Symptomatik wird durch die unten genannten technischen Zusatzuntersuchungen ergänzt, wobei vor allem der MRT-Untersuchung eine zentrale Rolle zukommt.

Trotz der hohen Sensitivität der kernspintomographischen Bildgebung zur Detektion von MS-Herden, sind diese nicht spezifisch für die MS. So werden MS-ähnliche Läsionen sowohl bei anderen Erkrankungen als auch bei gesunden Probanden gefunden. Auf Grund dieser Tatsache wurden Kriterien entwickelt, die es ermöglichen, MRT-Befunde als MS-spezifisch zu klassifizieren. Als wichtigstes Werkzeug sind hier die Barkhof-Kriterien zu nennen (25). Diese Kriterien berücksichtigen die Anzahl, Lokalisation (juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell) und Aktivität (Kontrastmittelaufnahme) der Läsionen und sind in Tabelle 1.2 gezeigt.

MRT-Kriterien für Multiple Sklerose nach Barkhof

Gefordert sind drei der vier Kriterien:

- 1 Kontrastmittel-aufnehmende Läsion oder 9 T2-hyperintense Läsionen
- ≥ 1 infratentorielle Läsion(en)
- ≥ 1 juxtakortikale Läsion(en)
- ≥ 3 periventrikuläre Läsionen
- 1 spinale Läsion kann 1 infratentorielle Läsion ersetzen

Tabelle 1.2 MRT-Kriterien für Multiple Sklerose (25).

Im Jahr 2001 schlug ein internationales Expertengremium unter dem Vorsitz von Ian McDonald diagnostische Kriterien zur Diagnose der MS vor, die 2005 in überarbeiteter Form veröffentlicht wurden (26; 27) und die die Barkhof-Kriterien in ihr Schema einbeziehen. (Tabelle 1.3).

Klinische Präsentation	Zusätzliche Parameter, die für die Diagnose benötigt werden
<ul style="list-style-type: none"> ► Zwei oder mehr Schübe ► Zwei oder mehr objektivierbare klinisch evidente Läsionen 	Keine; klinische Evidenz ist ausreichend
<ul style="list-style-type: none"> ► Zwei oder mehr Schübe ► Eine objektivierbare klinisch evidente Läsion 	Disseminierung im Raum*, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> ► MRT ► oder ein positiver Liquorbefund** plus zwei oder mehr MS-typische MRT-Läsionen ► oder Abwarten eines weiteren Schubes, der durch eine Läsion an einer anderen Lokalisation verursacht ist
<ul style="list-style-type: none"> ► Ein Schub ► Zwei oder mehr objektivierbare klinisch evidente Läsionen 	Disseminierung in der Zeit***, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> ► MRT ► oder zweiten klinischen Schub
<ul style="list-style-type: none"> ► Ein Schub ► Eine objektivierbare klinisch evidente Läsion (monosymptomatische Präsentation, klinisch isoliertes Syndrom)	Disseminierung im Raum, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> ► MRT ► oder positiver Liquorbefund plus zwei oder mehr MS-bedingte MRT-Läsionen und Disseminierung in der Zeit, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> ► MRT ► oder zweiten klinischen Schub
Chronisch-progrediente Verlaufsform (PPMS) <ul style="list-style-type: none"> ► Symptome vereinbar mit MS ► Progression ≥ 1 Jahr (retro-oder prospektiv) 	mindestens zwei der folgenden Punkte treffen zu: <ul style="list-style-type: none"> ► positive MRT des Gehirns (neun T2-Läsionen oder vier oder mehr T2-Läsionen mit positivem VEP) ► positive MRT des Rückenmarks (zwei oder mehr T2-Läsionen) ► positiver Liquorbefund

Tabelle 1.3 McDonald-Kriterien zur Diagnose der Multiplen Sklerose (26; 27).

* räumliche Disseminierung: siehe Barkhof-Kriterien, Tabelle 1.2

** positiver Liquor: oligoklonale Banden oder erhöhter IgG-Index

*** zeitliche Disseminierung: wenigstens eine Kontrastmittel-aufnehmende Läsion mind. 3 Monate nach Beginn des 1. Schubs oder wenigstens eine neue T2-Läsion zu einem beliebigen Zeitpunkt im Vergleich zu einer Referenz MRT, die ≥ 30 Tage nach Beginn des ersten Schubs durchgeführt wurde.

Eine MS liegt demnach vor, wenn die McDonald Kriterien erfüllt sind und klinisch relevante Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden. Wenn nicht alle Kriterien erfüllt sind, die Symptomatik jedoch eine MS wahrscheinlich macht, spricht man von einer möglichen MS. Nach späterem Nachweis der zeitlichen Dissemination mittels MRT ist es anhand dieser Kriterien auch möglich, bereits nach der ersten Präsentation einer neurologischen Symptomatik die Diagnose einer MS stellen zu können.

1.1.6 Apparative Diagnostik

1.1.6.1 MRT-Diagnostik

Nach der Einführung in die bildgebende Diagnostik wurde die MRT aufgrund ihrer Überlegenheit im Vergleich zur Computertomographie (CT) rasch das Verfahren der Wahl bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS (28; 29). Durch ihre hohe örtliche Auflösung ist es möglich, die Disseminierung der MS-Herde in Ort und Zeit darzustellen und zwischen verschiedenen betroffenen funktionellen Systemen des ZNS zu differenzieren.

1.1.6.1.1 MS-Läsionen

Gebräuchliche Sequenzen zur Darstellung von MS-Herden sind T1- und T2-Wichtungen. In der T1-Wichtung erscheinen Läsionen hypointens und repräsentieren akute und vor allem chronische Läsionen, sog. „Black Holes“. Die T1-Wichtung ist daher ein guter Indikator für den Myelinabbau bzw. Axonverlust und somit ein wichtiger Parameter für die Evaluierung des Fortschreitens des Behinderungsgrades. In der T2-Wichtung erscheinen die Läsionen hyperintens und sind vor allem in der weißen Substanz radiär um die Seitenventrikel und im periventrikulären Marklager lokalisiert (30). Besonders charakteristisch sind Läsionen im Corpus callosum, die bei 80-90% der Patienten gefunden werden und von relativ hohem diagnostischen Wert sind, da diese Läsionslokalisation bei anderen entzündlichen Erkrankungen nur selten anzutreffen ist. Eine weitere Sequenz, die häufig in der Routinediagnostik eingesetzt wird, ist die sog. „Fluid Attenuated Inversion Recovery“- (FLAIR)-Sequenz. FLAIR-Sequenzen ermöglichen es, in den T2-gewichteten Bildern flüssigkeitsintense Signale zu unterdrücken und so Läsionen in liquornahen Bereichen besser darzustellen. Zur Erfassung von akuten entzündlichen Läsionen in der T1-Wichtung wird als Kontrastmittel Gadolinium verwendet. Bei akuten entzündlichen Prozessen tritt Gadolinium durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke ins Gewebe über und reichert sich in frischen Läsionen an. Hierbei stellen sich die Läsionen hyperintens dar. Die frischen Läsionen weisen allerdings eine unterschiedliche Dauer der Gadolinium-Anreicherung auf. Dreiviertel der Läsionen reichern das Kontrastmittel weniger als vier Wochen, nur 5% der Läsionen reichern es mehr als 3-4 Monate an (31; 32).

In Abbildung 1.4 und 1.5 sind MRT-Befunde von MS-Patienten in unterschiedlichen Wichtungen exemplarisch dargestellt.

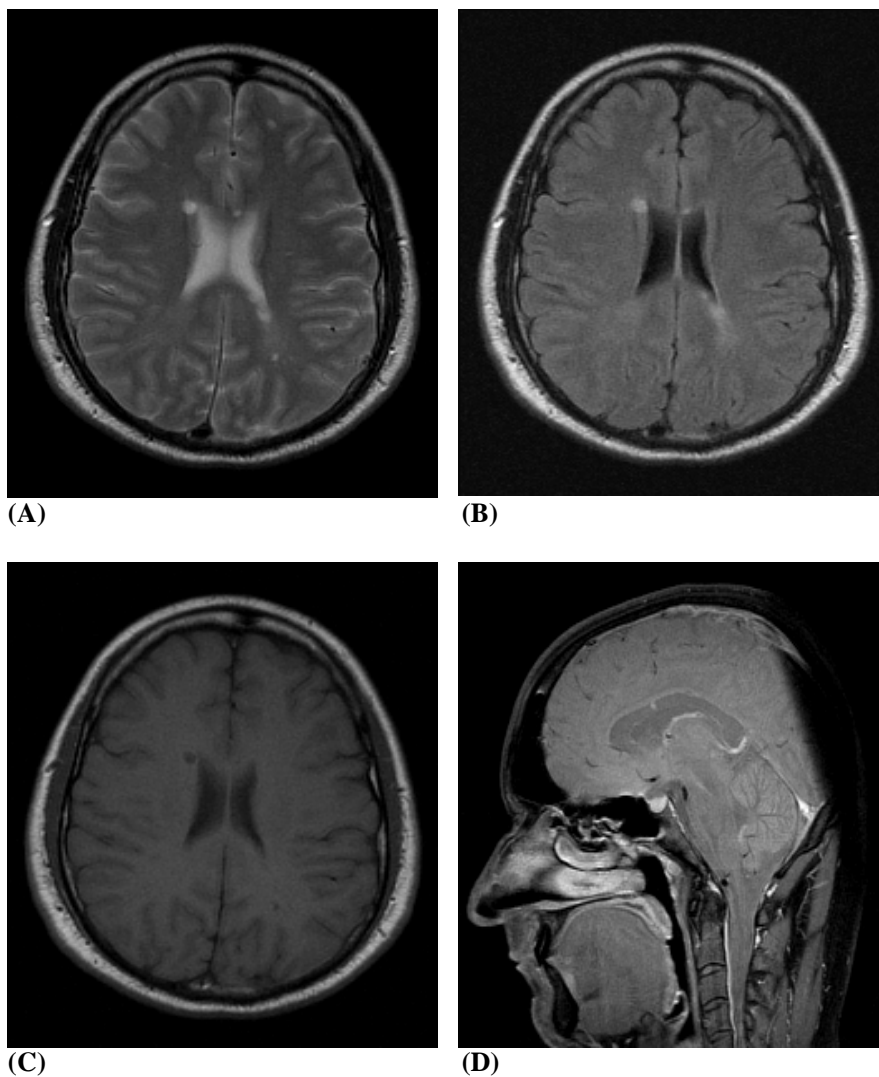


Abbildung 1.4 MRT-Befunde eines 32-jährigen Patienten mit CIS (EDSS 0). Zum Zeitpunkt der ersten klinischen Manifestation zeigen die (A) T2- und (B) FLAIR-gewichteten Aufnahmen typische ovale Läsionen im periventrikulären Marklager die in der (C) T1-gewichteten Aufnahme als „Black Holes“ imponieren. In der (D) sagittalen PD-Wichtung ist eine MS-typische Läsion im Balken zu erkennen.

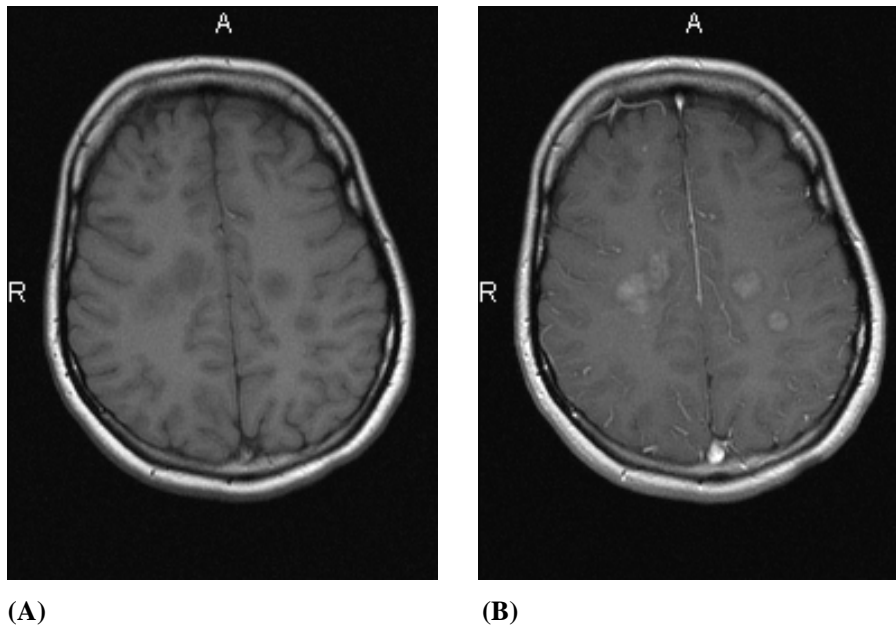


Abbildung 1.5 MRT-Befunde einer 25-jährigen Patientin mit MS vom Marburg-Typ (EDSS 4). Zum Zeitpunkt der klinischen Erstmanifestation zeigt die (A) native T1-gewichtete Aufnahme multiple konfluierende Marklagerläsionen mit Kontrastmittelaufnahme in der (B) T1-Wichtung als Zeichen einer Schrankenstörung bei aktiven Läsionen.

Anhand der Morphologie der cerebralen MS-Läsionen ist es möglich, Aussagen über die weitere Krankheitsprogression zu treffen. So wurde festgestellt, dass die Menge bzw. Lokalisation von Läsionen bei Patienten mit erstem MS-verdächtigen Ereignis mit der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer definitiven MS korreliert (16; 33; 34). Dabei scheinen vor allem die Zahl der Läsionen und das Vorhandensein von infratentoriellen Läsionen Risikofaktoren für eine schnelle Krankheitsentwicklung zu sein (35-37).

Bei Patienten mit gesicherter MS wurde gezeigt, dass der Behinderungsgrad im weiteren Verlauf mit der Anzahl an neu aufgetretenen MS-Herden sowie der Ausdehnung bereits bestehender Herde korreliert (38). Nach wie vor ist jedoch der prognostische Vorhersagewert der MRT-Bildgebung für den Langzeitverlauf der MS unklar. In Längsschnittstudien fand man eine Korrelation zwischen MRT-Parametern, insbesondere der T2-Läsionslast zum Untersuchungsbeginn, und dem Behinderungsgrad im Laufe von 20 Jahren, wobei die Korrelation innerhalb der ersten 0-5 Jahre am höchsten war (39). Im selben Zeitraum war außerdem bei Patienten, die aus einer initialen RRMS-Verlaufsform eine SPMS-Verlaufsform entwickelten die Zunahme der T2-Läsionslast um das dreifache höher als bei Patienten die eine schubförmige Verlaufsform beibehielten (39).

1.1.6.1.2 MS und Hirnatrophie

Ein weiterer wichtiger Faktor im Krankheitsverlauf ist die Hirnatrophie, die anhand der cerebralen Bildgebung mittels MRT und CT detektiert werden kann (40). Die Hirnatrophie tritt in schwerer Form eher im späteren Verlauf der Erkrankung und bei progredienten Verlaufsformen auf, kann aber auch schon in der frühen Erkrankungsphase beobachtet werden (41). Abbildungen 1.6 und 1.7 zeigen exemplarisch MRT-Bilder unterschiedlicher MS-Verlaufstypen mit Zeichen der Atrophie.

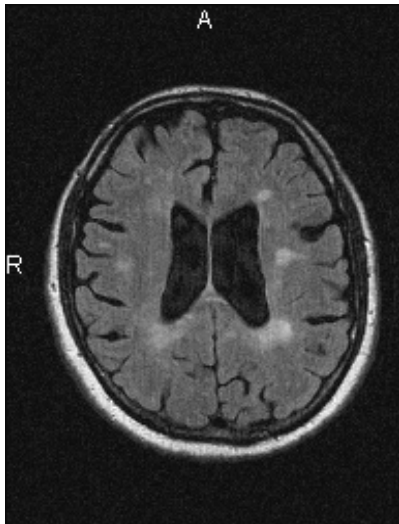


Abbildung 1.6 MRT-Befund eines 39-jährigen Patienten mit RRMS (EDSS 4,0). 14 Jahre nach der Erstmanifestation zeigen sich in der FLAIR-gewichteten Aufnahme multiple periventrikuläre und juxtakortikale Marklagerläsionen und eine Atrophie, gekennzeichnet durch eine Erweiterung der Seitenventrikel und Prominenz der Hirnfurchen.

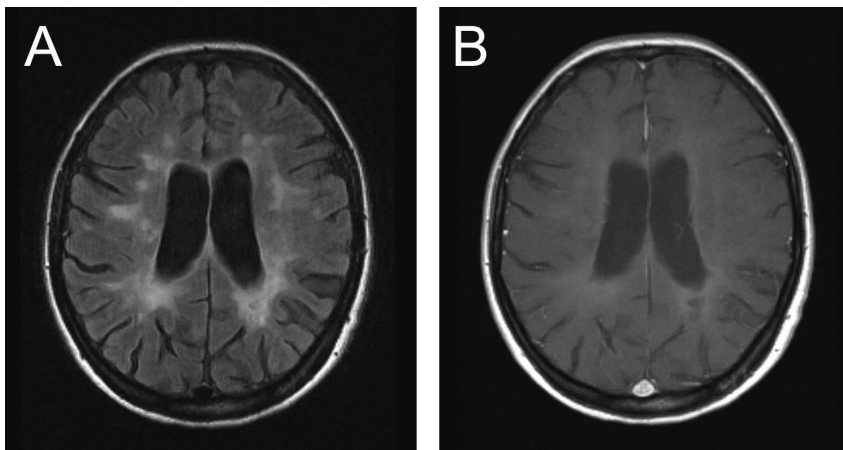


Abbildung 1.7 MRT-Befunde einer 32-jährigen Patientin mit SPMS (EDSS 4,0). 12 Jahre nach der klinischen Erstmanifestation zeigen die (A) FLAIR - und (B) T1-gewichteten Aufnahmen ausgeprägte konfluierende Marklagerläsionen und eine Atrophie, gekennzeichnet durch eine Erweiterung der Seitenventrikel.

Betrachtet man die unterschiedlichen Verlaufstypen der MS, so zeigt sich ein Unterschied in der Lokalisation der Atrophie innerhalb des ZNS. Der RRMS-Verlaufstyp scheint demnach eher mit einer Zunahme der Ventrikelweite einherzugehen, während progressive Verlaufsformen eine kortikal betonte Atrophie im Verlauf aufzeigen (42).

Zur Bestimmung der Hirnatrophie wird zwischen manuellen und im unterschiedlichen Ausmaß automatisierten, computergestützten Verfahren unterschieden:

1. Zweidimensionale quantitative Methoden
2. Dreidimensionale quantitative Methoden
 - a. Segmentierungs-gestützte Methoden
 - b. Registrierungs-gestützte Methoden

Die zweidimensionalen Methoden gründen sich auf lineare, vorwiegend manuelle Messungen, die die lokale Atrophie des ZNS erfassen (Tabelle 1.4). Als wichtige Messungen sind hier die der Weite des 3.Ventrikels, der Seitenventrikel, des Gehirndurchmessers, des Corpus callosum und der Nuclei caudati zu nennen (40; 43). Ein weiterer wichtiger Parameter ist die so genannte „Bicaudatio Ratio“ (BCR), die definiert ist als geringste Distanz zwischen den Capita nuclei caudati dividiert durch die Breite des Gehirns in der gleichen Ebene. Die BCR gilt als guter Marker für die subkortikale Atrophie bei MS-Patienten (44).

In Studien wurde gezeigt, dass sich über die Veränderung der Ventrikelweite innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei Patienten mit MS-verdächtigen Läsionen eine Aussage über die Krankheitsentwicklung treffen lässt. Bei Patienten, die eine definitive MS entwickelten, war die Zunahme der Ventrikelweite innerhalb des ersten Jahres wesentlich höher als bei Patienten, deren Krankheitsbild stabil blieb (45; 46). Ein weiterer aussagekräftiger Parameter, der durch manuelle Methoden bestimmt werden kann ist die Dicke des Corpus callosum. In Querschnittstudien wurde festgestellt, dass MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden einen erheblich schmalen Balken aufwiesen (47). Bei MS-Patienten wurde außerdem in Längsschnittstudien eine jährliche Verschmälerung des Balkens (43; 48) registriert.

Da die Anwendung von manuellen Methoden durch einen hohen Zeitaufwand und eine Abhängigkeit vom Untersucher und vom Partialvolumeneffekt gekennzeichnet ist, bedient man sich heute zunehmend halbautomatischer dreidimensionaler Messmethoden, die die Reproduzierbarkeit der Messungen im Vergleich zu manuellen Messungen um 1-3% erhöhen (49) und durch eine schnellere Durchführbarkeit gekennzeichnet sind. Gerade wegen der

schnellen und einfachen Durchführbarkeit und der hohen Reproduzierbarkeit gewinnen außerdem vollautomatische Techniken zur Bestimmung der Hirnatrophie immer mehr an Bedeutung.

Sowohl halbautomatische als auch vollautomatische Methoden bedienen sich der Segmentierung, die das Auftrennen des intrakraniellen Raums in parenchymalen und nicht-parenchymalen Anteil und somit die Bestimmung des Volumens von grauer Substanz, weißer Substanz und der Liquorräume ermöglicht. Mit Hilfe dieser Methode lässt sich das Hirnparenchymvolumen, englisch „Brain parenchymal fraction“ (BPF) berechnen. Sie ist der Quotient aus Volumen des Hirnparenchyms dividiert durch das Volumen innerhalb der Schädelkalotte und zeigte in Studien einen guten Vorhersagewert für den Behinderungsgrad der Patienten (50-52). Weitere Methoden, die sich auf die Segmentierung gründen, sind in Tabelle 1.4 aufgeführt.

Um atrophische Veränderungen des ZNS über die Zeit zu detektieren und die prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens zu erfassen wurden Registrierungs-basierte Methoden entwickelt (40). Das individuelle Gehirn wird hierzu auf eine „Referenzgehirnmaske“ bzw. auf einen Datensatz eines zurückliegenden Zeitpunkts normiert. Für die Registrierung der Bilder werden Landmarken durch den Benutzer manuell eingegeben bzw. automatisch erstellt und die Bilder so transformiert, dass zwei korrespondierende Punktpaare aufeinander liegen. Die Registrierungs-basierten Methoden sind ebenfalls in Tabelle 1.4 aufgelistet.

Da sich bezüglich der Bestimmung der Hirnatrophie bei MS-Patienten bisher noch kein Goldstandard etabliert hat, wurden einige Studien durchgeführt, die die Unterschiede zwischen halbautomatischen und vollautomatischen Techniken zur Bestimmung der Hirnatrophie bezüglich ihrer Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit untersuchten (52; 53). Sowohl halbautomatische als auch vollautomatische Techniken zeigten eine vergleichbar gute Reproduzierbarkeit und eine hohe Korrelation mit linearen Atrophieparametern, sowie eine moderate Korrelation mit dem Behinderungsgrad und den Läsionsparametern (52). Die halbautomatischen Techniken zeichnen sich aber im Vergleich durch eine höhere Messgenauigkeit aus, die durch die Möglichkeit der Intervention durch den Anwender bei den unterschiedlichen Segmentierungsschritten bedingt ist (50; 52; 53).

Bei der Frage nach der unterschiedlichen Sensitivität und Genauigkeit von Segmentierungs- und Registrierungs-gestützten Methoden zeigte sich eine Überlegenheit der Registrierungs-gestützten Methoden, wobei beide untersuchten Methoden (Brain Boundary Shift Integral (BBSI) und Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy (SIENA)) vergleichbare Ergebnisse lieferten (54). In der genannten Studie wurde die jährliche Zunahme

der Hirnatrophie bei RRMS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden mit Hilfe der Segmentierungs- und Registrierungs-gestützten Methoden (BBSI und SIENA) gemessen und mit 0,69% pro Jahr ($p = 0,0003$) für BBSI und 0,71% pro Jahr ($p = 0,0001$) für SIENA vergleichbare Werte erhoben.

Methode	Messung	Vorteile	Nachteile
► Lineare zweidimensionale Methoden	<ul style="list-style-type: none"> -Weite des Dritten Ventrikels (W3V) -Gehirndurchmesser -Balkendicke -Hirnrindendicke -Bicaudatio Ratio (BCR) 	<ul style="list-style-type: none"> -Einfache Durchführbarkeit -Akquirierung von standardisierten Parametern 	<ul style="list-style-type: none"> -Untersuchungsabhängigkeit -Partialvolumeneffekt -Hoher Zeitaufwand
► Segmentierung (dreidimensional)	<ul style="list-style-type: none"> -Brain Parenchymal Fraction (BPF) -SIENA-Erweiterung für Querschnittsuntersuchungen (SIENAX) -Medical Image Display and Analysis Software (MIDAS) -Statistical Parametric Mapping- (SPM)-based Segmentation -3DVIEWNIX (Linux Software Programme) -Central Cerebral Volume -Brain to intracranial Capacity Ratio -Seed-growing technique -Index of brain Atrophy -Whole Brain Ratio -Brain to intracranial cavity ratio -Brain to intracranial volume ratio -Fuzzy connectedness -Alfano Methode -Histogram Segmentation 	<ul style="list-style-type: none"> -Hohe Reproduzierbarkeit -Geringer Arbeits- und Zeitaufwand -Hohe Messgenauigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> -komplexe Messungen -Ergebnisse variieren je nach verwendetem Segmentierungs-Programm -Geringe Sensitivität bezüglich der Zunahme der äußeren Liquorräume bzw. der Hirnrindenatrophie, da diese nicht mitgescannt werden -Ungenauigkeit bei der Zuordnung der Läsionen zur grauen bzw. weißen Substanz -Eingeschränkte Anwendbarkeit auf MS bis zum heutigen Zeitpunkt
► Registrierung (dreidimensional)	<ul style="list-style-type: none"> -Statistical Parametric Mapping (SPM) -Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy (SIENA) -Brain Boundary Shift Integral (BBSI) -Voxel-based morphometry -Template-driven segmentation 	<ul style="list-style-type: none"> -sensitiv für Langzeitveränderungen -Diffuse Atrophie wird erfasst -Geringer Arbeits- und Zeitaufwand -Hohe Messgenauigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> -Zusätzliche Schritte bei der Bilderstellung nötig -komplexe Messungen -Eingeschränkte Anwendbarkeit auf MS bis zum heutigen Zeitpunkt

Tabelle1.4 Messmethoden zur Erfassung der Hirnatrophie, modifiziert nach (49).

1.1.6.2 Liquordiagnostik

Der Liquor ist bei nahezu allen Patienten mit gesicherter MS pathologisch verändert. Typische Befunde sind hierbei eine leichte Vermehrung der Lymphozyten (Pleozytose), die üblicherweise 50 Zellen/ μ l nicht überschreitet und das Auftreten von Plasmazellen. Das Gesamteiweiß kann normal bis leicht erhöht sein bei einer relativen Vermehrung der IgG-Fraktion, was zum einen auf eine Störung der Blut-Liquor-Schranke, zum anderen auf eine lokale IgG-Synthese zurück zu führen ist. Diese autochthone IgG-Synthese findet sich in über 90% der Patienten mit gesicherter MS und lässt sich mit Hilfe der isoelektrischen Fokussierung qualitativ in Form eines oligoklonalen Banden-Musters (OKB) nachweisen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass auch bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen des ZNS, wie Neuroborreliose oder anderen Meningoenzephalitiden ähnliche Veränderungen des Liquors inklusive oligoklonaler Banden auftreten können.

1.1.6.3 Elektropysiologische Diagnostik

Mit Hilfe der sensiblen- und sensorischen Reaktionspotentiale, des Blinkreflexes und der transkraniellen Magnetstimulation gelingt der Nachweis von Funktionsstörungen des ZNS, die durch die klinische Untersuchung nicht angezeigt werden. Die genannten Methoden liefern somit wichtige Informationen bei klinisch stummen Läsionen. Besonders sensitiv ist hierbei der Nachweis verzögerter visuell evozierter Potentiale (VEP) als Zeichen einer subklinischen demyelinisierenden Schädigung des Nervus opticus.

1.7 Therapie und Prophylaxe

Bei der Behandlung der MS werden verschiedene Strategien unterschieden:

- Behandlung des akuten Schubs
- Prophylaktische Behandlung zur Vermeidung weiterer Schübe und zur Entgegenwirkung der Progredienz
- Symptomatische Therapiemaßnahmen

Zur Therapie des akuten Schubes werden Kortikosteroide in Form einer hoch-dosierten intravenösen Pulstherapie verwendet, die die Schübe verkürzen und abschwächen, jedoch keinen sicheren Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung haben. Bei schwerwiegenden Schüben, die auf mehrmalige Gabe von Kortikosteroiden nur unzureichend ansprechen, sind die Plasmapherese oder die Gabe von Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid als ultima ratio möglich.

Die immunmodulatorische Basistherapie hat zum Ziel, die Schubfrequenz zu senken und der Progenienz der Erkrankung entgegenzuwirken. Durch die Basistherapie der RRMS kann die Anzahl der Schübe um 30-40% gesenkt werden. Als Therapiemöglichkeiten stehen hier Interferon-Beta und Glatiramerazetat als Mittel der ersten Wahl sowie Azathioprin und Immunglobuline als Reservemedikamente zur Verfügung. Bei ausbleibendem Ansprechen kann eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron oder Natalizumab durchgeführt werden. Bei SPMS mit aufgesetzten Schüben kann hochdosiertes Interferon-beta gegeben werden, zur Progressionsverlangsamung hat sich die Gabe von Mitoxantron als wirksam erwiesen. Die PPMS ist durch immunmodulatorische Therapieformen nicht zu beeinflussen, eine Immunsuppression mit Mitoxantron kann versucht werden.

Neben diesen Substanzen, die direkt auf den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen, stehen Medikamente und Maßnahmen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung, mit deren Einsatz die MS-Komplikationen reduziert und abgeschwächt werden können.

2. Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven longitudinalen Studie war es zu untersuchen, ob ausgewählte klinische und MRT-spezifische Parameter dazu geeignet sind, den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose über einen bestimmten Zeitraum vorherzusagen.

Folgende Fragestellungen sollen im Einzelnen beantwortet werden:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Lokalisation, Anzahl, Ausdehnung und Aktivität von MS-Plaques zu einem definierten Zeitpunkt und dem weiteren klinischen Verlauf der Multiplen Sklerose?
2. Gibt es MS-Verlaufsformen bzw. Patientenkollektive, für die MRT-spezifische Entzündungsparameter einen besseren Vorhersagewert bezüglich der Krankheitsprogression haben?
3. Kann mit Hilfe von zwei- bzw. dreidimensionalen Atrophieparametern der MRT eine Aussage über den weiteren klinischen Krankheitsverlauf der MS getroffen werden? Wenn ja, für welche MS-Verlaufsform bzw. für welches Patientenkollektiv sind diese am aussagekräftigsten?
4. Unterscheiden sich die durch zwei- bzw. dreidimensionale Methoden ermittelten Atrophieparameter hinsichtlich ihrer prognostischen Vorhersagekraft?
5. Kann anhand klinischer Basisdaten, wie des Alters, des Geschlechts und des Verlaufstyps eine Aussage über den weiteren Verlauf der Erkrankung getroffen werden? Wenn ja, für welche MS-Form bzw. welches Patientenkollektiv sind diese am aussagekräftigsten?
6. Liefert eine Kombination aus Entzündungs-, Atrophie- und klinischen Parametern in Summe eine bessere Vorhersagekraft in Hinblick auf die Krankheitsprogression als Einzelwerte?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv und klinische Verlaufsparemeter

Zu Beginn der Studie wurden alle zwischen 01.01.1999 und 15.08.2006 in der Neurologischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg behandelten MS-Patienten retrospektiv aus elektronischen Patientenakten identifiziert. Alle Patienten hatten eine klinisch gesicherte MS nach den Poser- (vor 2001) (55) bzw. McDonald-Diagnosekriterien (ab 2001) (26), die Diagnose war jeweils durch einen erfahrenen Neurologen gestellt worden. Aus diesem Kollektiv wurden wiederum alle Patienten die in der Neuroradiologie des Bezirksklinikums Regensburg eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels erhalten hatten in die Studie eingeschlossen. Berücksichtigt wurden lediglich Schädel-MRT nicht jedoch spinale MRT da diese nicht in genügender Anzahl vorlagen. Für die Längsschnittauswertung wurden diejenigen Patienten ermittelt, die 24 (± 3) und 48 (± 3) Monate nach dem Zeitpunkt der ersten MRT eine klinische Visite hatten. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der ersten MRT keine klinische Visite stattgefunden hatte, wobei das Datum der Visite vom Datum der MRT ± 3 Monaten abweichen durfte. Weitere Ausschlusskriterien waren die Erfassung klinischer Verlaufsparemeter während eines Schubs, MRT-Aufnahmen mit Bewegungs- und / oder Flussartefakten, MRT-Aufnahmen mit dem zusätzlichen radiologischen Bild eines Hydrocephalus sowie MRT-Aufnahmen, die lediglich in koronarer bzw. sagittaler Schnittführung vorlagen. So standen für die Auswertung der Läsionslast und der linearen Atrophieparemeter 82 Patienten zur Verfügung. Zu einer zusätzlichen Einschränkung des Kollektivs für die Auswertung mit dem Programm Statistical Parametric Mapping (SPM) kam es durch inkomplette Datensätze der MRT-Aufnahmen nach Datentransfer, was auch durch wiederholte Ausführung nicht korrigiert werden konnte. Insgesamt konnte die 3-dimensionale semiautomatische bzw. automatische Auswertung an 55 Patienten vorgenommen werden. Ein Flussdiagramm zur Auswahl der Studienteilnehmer ist in Abbildung 3.1 gezeigt.

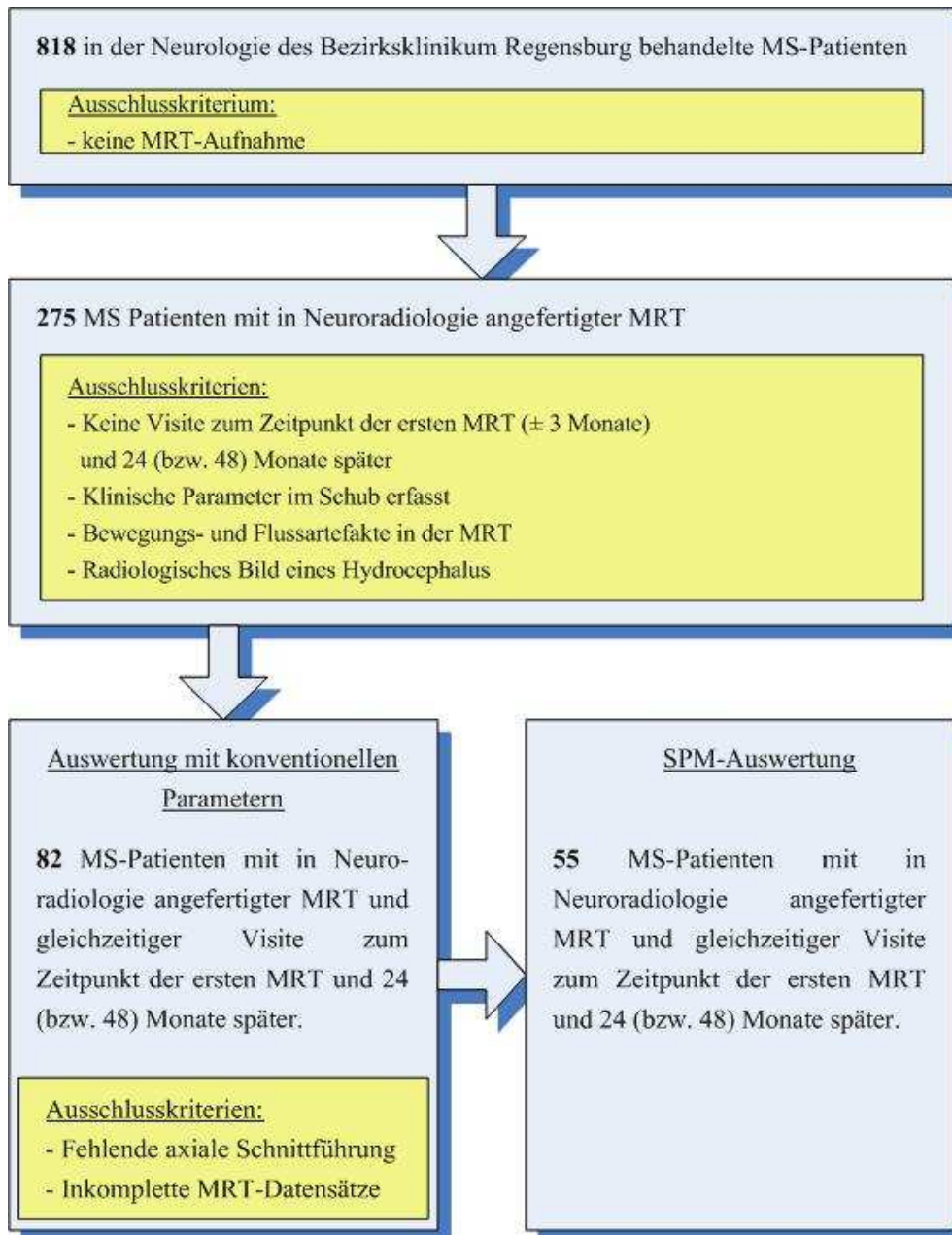


Abbildung 3.1 Screening und Auswahl der Studienpopulation.

Im Anschluss wurden aus den Patientenakten retrospektiv folgende Daten erfasst: Name, Alter, Geschlecht, Datum und Anzahl der Visiten, Datum und Anzahl der MRT-Untersuchungen, Alter zum Zeitpunkt der ersten MRT, Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten MRT, klinischer Verlaufstyp zum Zeitpunkt der ersten MRT, Expanded Disability Status Scale (EDSS) und MS Functional Composite Score

(MSFC) (bestehend aus Nine-Hole-Peg-Test, Gehstrecke und Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)) zum Zeitpunkt der ersten MRT sowie 24 und 48 Monate später, Anzahl der Schübe zwischen dem Zeitpunkt der ersten MRT und Ende der Studie, Therapie (Keine, Avonex, Betaferon, Copaxone, Rebif, Mitoxantron, Andere) zum Zeitpunkt der ersten MRT, Therapien und Anzahl der Therapiewechsel zwischen dem Zeitpunkt der ersten MRT bis Ende der Studie.

Die Angabe der Gehstrecke in Metern wurde analog zu den EDSS-Diagnosekriterien durch folgende Kategorien verschlüsselt:

- 0m: `1`,
- 0-20m: `2`,
- 20-100m: `3`,
- 100-200m: `4`,
- 200-300m: `5`,
- 300-500m: `6`,
- >500m: `7`

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Um für bestimmte Fragestellungen eine bessere Trennschärfe des Patientenkollektivs zu erreichen, wurde dieses nachträglich nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeschränkt. So entstanden Untergruppen mit folgenden Charakteristika: Alter von 17-55 Jahren, MS vom schubförmig-remittierenden Verlaufstyp (RRMS), MS vom chronisch progredientem Verlaufstyp (PPMS+SPMS), Erkrankungsdauer kleiner oder gleich zwei Jahre, keine Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT, RRMS Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren ohne Therapie.

3.2. MRT Akquisition

Die zur Auswertung vorliegenden MRT-Aufnahmen des Schädels waren im Institut für Neuroradiologie der Universitätsklinik Regensburg und des Bezirksklinikums Regensburg an einem 1.5 Tesla Siemens Symphony Gerät erstellt worden. Die Protokolle waren für die jeweilige Untersuchung standardisiert, seit 1999 wurden jedoch Änderungen durchgeführt: die anfangs genutzten Doppelecho-Sequenzen (PD / T2) wurden durch Einzelsequenzen ersetzt, zudem erfolgte eine Umorientierung der PD-gewichteten Sequenzen von axial nach sagittal. Zur Auswertung verwendet wurden 2D-Datensätze mit T1-gewichteten Sequenzen ohne Kontrastmittel in koronarer Schichtführung, mit Kontrastmittel in axialer

Schichtführung, PD-gewichtete Sequenzen in sagittaler, sowie T2- und FLAIR-gewichtete Sequenzen in axialer Schichtführung.

Die Schichtdicke betrug 6 mm mit einem Schichtabstand von 1,5 mm bei einem Distanzfaktor von 25 %. Die Echozeiten (TE) und Repetitionszeiten (TR) der einzelnen Sequenzen betrugen:

- T1: TR 400-600 ms; TE 10-20 ms
- T2: TR > 2500 ms; TE > 80 ms
- PD: TR > 2500 ms; TE 15-25 ms
- FLAIR: TR > 3500 ms, TE > 80 ms

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Die unterschiedlichen Echo- und Repetitionszeiten waren bedingt durch die Änderungen, die ab 1999 bei der Umstellung von Doppelecho nach getrennten Untersuchungen bzw. Gradientenumstellung vorgenommen worden waren.

3.3. MRT Auswertung

Die Auswertung erfolgte durch zwei unabhängige, neuroradiologisch geschulte Untersucher (AH und SP) ohne Kenntnis von Identität und klinischen Merkmalen der Patienten.

3.3.1. Auswertung Läsionen

Zur Auswertung der Läsionslast bestimmten beide Untersucher gemeinsam und übereinstimmend am Bildschirm mit Hilfe der Software `Syngo` (Siemens, Numaris / 4 Syngo MR 2004 A; VA25A), der Standardsoftware der Workstations der Neuroradiologie Regensburg, die Anzahl der cerebralen Läsionen einschließlich der Läsionen der Medulla oblongata, welche auf Höhe der unteren Olivenkerne als kaudale Begrenzung diente. Größere, sich über mehrere Schichten fortsetzende Läsionen wurden als eine Läsion gewertet. Je nach Lokalisation wurden die Läsionen wie folgt eingeteilt:

1. Supratentorielle Läsionen, bestehend aus subkortikalen und periventrikulären Läsionen, und infratentorielle Läsionen. Die Auswertung erfolgte an axialen FLAIR-gewichteten Sequenzen. PD- und T2-gewichtete Sequenzen wurden als Entscheidungshilfe und zur Kontrolle hinzugezogen. Die kaudale Begrenzung stellte die Medulla oblongata dar. Konfluierende Läsionen wurden nur im Rahmen von „Diffusität“ gewertet und gingen in die restlichen Bewertungen nicht zusätzlich ein (siehe unten).

2. Die Gesamtzahl der Läsionen wurde als Summe aller supra- und infratentoriellen Läsionen aus axialen FLAIR-gewichteten Sequenzen ermittelt. Auch hier bildete die Medulla oblongata die kaudale Begrenzung.

3. Balkenläsionen wurden anhand der sagittalen PD-Wichtung mit „nicht vorhanden“ („nein“ / 0) oder „vorhanden“ („ja“ / 1) bewertet. Eine Läsion wurde als Balkenläsion definiert, wenn sie ganz oder teilweise im Corpus callosum lag. Die Anzahl der Balkenläsionen wurde nicht bestimmt.

4. An axialen T1-gewichteten Sequenzen wurde die Anzahl von „Black Holes“ bestimmt. Koronare T1-gewichtete Aufnahmen dienten der Entscheidungshilfe.

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

5. Die Anzahl von Gadolinium-anreichernden-Läsionen wurde anhand axialer T1 / Gd-Wichtungen ermittelt.

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

6. Alle MRT-Untersuchungen wurden zusätzlich auf die Erfüllung der Barkhofkriterien überprüft:

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

- 1 Gd anreichernde Läsion oder 9 T2-Läsionen
- ≥ 1 infratentorielle Läsion
- ≥ 1 juxtakortikale Läsion
- ≥ 3 periventrikuläre Läsionen

Bei 3 von 4 erfüllten Kriterien galten die Barkhofkriterien als erfüllt. Es wurden 2 Kategorien gebildet; „nicht erfüllt“ (0) und „erfüllt“ (1).

7. Aufgrund teilweise stark konfluierender Läsionen in den axialen FLAIR-gewichteten Sequenzen, die nicht mehr gegeneinander abgegrenzt und oben genannten Einteilungen zugeordnet werden konnten, wurde zusätzlich die Kategorie „Diffusität“ eingeführt. Diese Einteilung war in der Literatur bisher nicht beschrieben worden und stellte einen rein experimentellen Ansatz dar. Dabei wurde der prozentuale Anteil der Fläche der konfluierenden Läsionen an der gesamten Fläche des Gehirnquerschnitts in einer axialen FLAIR-gewichteten Schicht beurteilt und danach in die drei Kategorien „gering“ (prozentualer Anteil $< 10\%$ des Gehirnquerschnitts), „mittel“ (prozentualer Anteil $> 10\%$ aber $< 50\%$) und „ausgeprägt“ (prozentualer Anteil $> 50\%$) aufgeteilt. Die Fläche konnte dabei nur geschätzt werden. Klar abgrenzbare Läsionen gingen in diese Bewertung nicht ein.

Eine sich über zwei oder mehr Schichten erstreckende „geringe“ Diffusität wurde als „mittlere“ Diffusität, eine sich über zwei oder mehr Schichten erstreckende „mittlere“ Diffusität wurde als „ausgeprägt“ gewertet.

Die vier Kategorien über den Grad der Diffusität wurden folgendermaßen kodiert:

- `0` für keine Diffusität,
- `1` für gering ausgeprägte Diffusität,
- `2` für mittel ausgeprägte Diffusität,
- `3` für stark ausgeprägte Diffusität.

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Eine Einteilung nach bestimmter Lokalisation erfolgte bei den als diffus gewerteten Läsionen nicht.

3.3.2. Auswertung Atrophie

Zur Ermittlung des Ausmaßes der cerebralen Atrophie wurden 2-dimensionale und 3-dimensionale Parameter verwendet.

3.3.2.1 Auswertung Atrophie 2-dimensional / linear

Die 2-dimensionale bzw. lineare Auswertung erfolgte an axialen FLAIR-Sequenzen, falls nicht vorhanden an axialen T1-gewichteten Sequenzen. Der Vergleich beider Wichtungen zur Bestimmung von 2-dimensionalen Atrophieparametern ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Eine Stichprobe von 9 MS-Patienten des Ausgangskollektivs ist im Ergebnisteil (4.2) aufgeführt.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software `Syngo` (Siemens, Numaris / 4 Syngo MR 2004 A; VA25A) der Standardsoftware der Workstations der Neuroradiologie.

Zur Bestimmung der Atrophie wurden folgende Parameter herangezogen:

Die Weite des 3. Ventrikels (W3V): Gemessen wurde die Weite am anterior-posterioren Mittelpunkt des 3. Ventrikels.

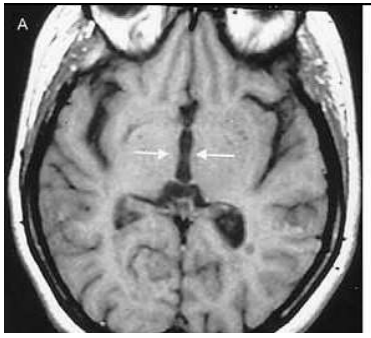


Abbildung 3.2 Weite des dritten Ventrikels. Abb. aus (40).

Bicaudatio ratio (BCR): Geringste Distanz zwischen den Capita nuclei caudati dividiert durch die Breite des Gehirns in der gleichen Ebene.

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

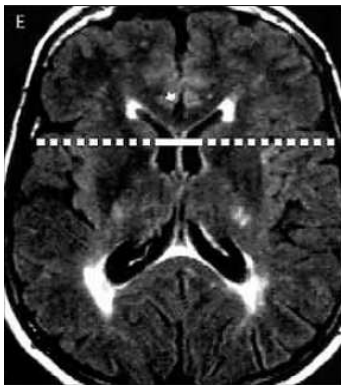


Abbildung 3.3 Bicaudatio Ratio. Abb. aus (40).

3.3.2.2 Auswertung Atrophie 3-dimensional

Die 3-dimensionale Auswertung wurde sowohl vollautomatisch als auch semiautomatisch mit Hilfe des Programms Statistical Parametric Mapping (SPM) 2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience; University College London) durchgeführt. Die SPM Software wurde ursprünglich für die Voxel-basierte Morphometrie entwickelt und enthält Methoden zur Klassifizierung der MRT-Voxel als weiße Substanz, graue Substanz oder Liquor.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete SPM2 lief auf Basis des Programms Matlab version 7.1 (The MathWorks, Inc. Natick, MA, USA). Zusätzlich erforderlich war ein SPM-basiertes Tool (spm_segment), welches die Hirnvolumina in die verschiedenen

Gewebsklassen parcelliert (segmentiert) – in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor. Die einem bestimmten Gewebe zugeordneten Voxel wurden anschließend addiert und das entsprechende Volumen berechnet. Das Tool `spm_segment` ist im Internet frei verfügbar. (<http://www.nmrgroup.ion.ucl.ac.uk/atrophy/index.html>).

Nach Einspielen von axialen T2-gewichteten Datensätzen in das Programm SPM2, wurden die Bilder reanguliert. Anhand der Commissura anterior wurden alle Aufnahmen im Raum stereotaktisch ausgerichtet, um eine Deckungsgleichheit der MRT-Aufnahmen und somit eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Anschließend erfolgte die Segmentierung mittels `spm-segment`. Nach der ersten Segmentierung, die vollautomatisch mittels Computer erfolgte, fiel in den Ergebnissen eine Mitsegmentierung von Teilen der Meningen, vor allem im Bereich der Schädelbasis und der Augenbulbi auf. Um diese Missklassifikation zu vermeiden, wurde eine zweite semiautomatische Segmentierung vorgenommen, bei der vor erneuter Segmentierung eine manuelle Bearbeitung der Bilder durch zwei unabhängige Untersucher durchgeführt wurde (s. 3.3.2.3.). Mit Hilfe des Programms MRIcro 1.4 (56) konnten die fälschlicherweise mitsegmentierten Strukturen (vor der erneuten Segmentierung) ausgeschnitten werden (sog. Skalp-Editierung).

Sowohl die mittels der automatischen als auch die mittels der semiautomatischen SPM-Methode errechneten absoluten Volumina wurden zur Berechnung der „brain parenchymal fraction“ (BPF) herangezogen, dem Quotienten aus Volumen des Hirnparenchyms dividiert durch das Volumen innerhalb der Schädelkalotte:

$$BPF = \frac{GMV + WMV}{GMV + WMV + CSF}$$

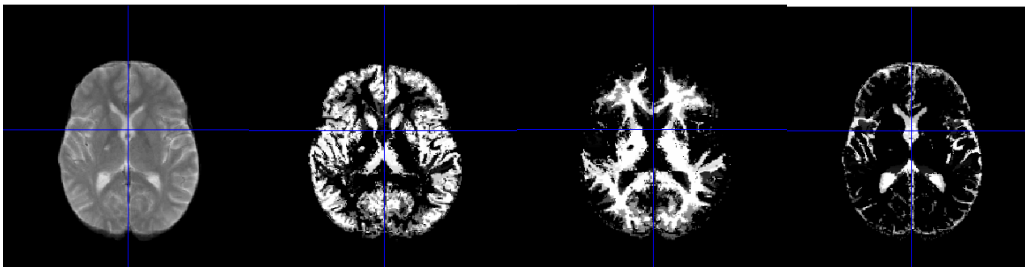


Abbildung 3.4 Bestimmung der BPF eines MS-Patienten an T2-gewichteten Sequenzen mittels semiautomatischer Segmentierung mit SPM2. Von links nach rechts: axialer Schnitt, graue Substanz, weiße Substanz, Liquor.

3.3.2.3 Validierung

Die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der beiden Untersucher in der SPM-Auswertung wurde mittels der Interrater-Variabilität bestimmt; hierzu wurde eine Korrelation aller Ergebnisse beider Untersucher durchgeführt.

Korrelation Untersucher 1 / Untersucher 2 = 0,939 ($p < 0,01$)

Zur Bestimmung der Intrarater-Variabilität, die die Schwankung der Ergebnisse bei wiederholten Messungen einer Größe durch einen Untersucher zum Ausdruck bringt, wurden die BPF-Ergebnisse eines Untersuchers nach wiederholter semiautomatischer Segmentierung verglichen (57).

COV (coefficient of variation) = 0,00038

3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Programme Sigmastat 3.1. (Systat Software GmbH) sowie SPSS Version 14.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Zur statistischen Auswertung wurden Korrelationsanalysen und multiple Regressionsanalysen verwendet. Für die Korrelationsanalysen wurde mit Hilfe von Sigmastat 3.1 der Korrelationskoeffizient „r“ entweder nach Pearson oder nach Spearman berechnet.

Eine Alterskorrektur hinsichtlich der atrophiespezifischen Parameter erfolgte nicht.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson „stellt ein normiertes Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs dar“ (57).

Pearson: $r = s_{xy} / s_x \times s_y$

s_{xy} : Kovarianz

s_x, s_y : jeweils Standardabweichung

(57)

Formatiert: Nummerierung und Aufzählungszeichen

Dieser wurde in statistischen Berechnungen mit den abhängigen Variablen (Therapiewechsel und Schubrate) erhoben.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman stellt ein „Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs“ dar und wird auch als Rangkorrelation bezeichnet (57). Dieser wurde bei allen Korrelationen bezüglich EDSS und Gehstrecke erhoben.

Die multiple Regressionsanalyse wurde herangezogen, um den stochastischen Zusammenhang zwischen der EDSS zum ZP1 und mehreren Einflussgrößen (klinische Parameter, entzündliche- und atrophische Parameter) aufzuzeigen. Hierfür wurde mit Hilfe des Programms SPSS Version 14.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) eine multiple Regressionsfunktion durchgeführt:

Regressionsfunktion: $Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_k \cdot X_k + e_k$

Y: abhängige Variable

X: unabhängige Variable

b_0 : konstantes Glied

b_k : Steigungsparameter

e_k : Störgröße

(57)

Bei allen statistischen Berechnungen wurde zusätzlich der p-Wert berechnet, der eine Aussage über die Signifikanz eines Ergebnisses liefert (57). Ein Testergebnis wurde als signifikant gewertet, wenn $p < 0,05$ (5%) war.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Punktediagrammen, Regressionsgeraden bzw. Boxplots. In den Boxplots wurden die 25.-75. Perzentile sowie der Median angezeigt.

3.5 Ethische Belange

Eine Genehmigung der Ethikkommission Regensburg wurde sowohl für die retrospektive Studie mit MS-Patienten als auch die prospektive Studie mit Probanden eingeholt (Aktenzeichen 09/034).

4. Ergebnisse

4.1 Entzündungsspezifische Parameter

Zunächst wurden entzündungsspezifische MRT-Parameter hinsichtlich ihrer Korrelation mit klinischen Endpunkten ausgewertet. Hierzu wurde die Anzahl und Art der für die MS typischen entzündlichen Läsionen des ZNS anhand kernspintomographischer Bilder bestimmt und mit klinischen Parametern zum Zeitpunkt der MRT, nach zwei Jahren und nach vier Jahren korreliert.

4.1.1 Beschreibung der klinischen und kernspintomographischen Basisdaten

In diese Auswertung wurden 82 MS-Patienten eingeschlossen. Zwei Patienten aus der Querschnittsstudie konnten auf Grund fehlender klinischer Daten im Verlauf nicht in die Längsschnittstudie aufgenommen werden. Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

In die RRMS-Untergruppe wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten MRT eine MS vom schubförmig-remittierenden Verlauf aufwiesen. Insgesamt war dies bei 58 Patienten der Fall. In die Untergruppe mit progredienter Verlaufsform (SPMS+PPMS) wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten MRT eine MS vom primär bzw. sekundär chronisch-progredienten Typ aufwiesen. Zwanzig Patienten hatten eine SPMS, 4 Patienten wiesen eine PPMS auf. Auf Grund der geringen Anzahl von Patienten mit PPMS wurden diese mit den SPMS Patienten zu einer Untergruppe zusammengefasst.

	Alle	RRMS	SPMS+PPMS
Patientenzahl	82	58	24
Alter (Jahre)	37,81 ± 10,82	34,32 ± 8,50	46,00 ± 11,43
Median	37	34	45
Spanne	17-71	17-55	26-71
Geschlecht (m/w)	23/59	16/42	8/16
Erkrankungsdauer (Jahre)	8,25 ± 7,32	6,27 ± 5,93	13,00 ± 8,10
EDSS	3,71 ± 2,33	2,52 ± 1,42	6,22 ± 1,73
Gehstrecke	5,70 ± 2,21	7,00 ± 0,00	3,31 ± 2,33
MS-spezifische Therapie			
Vorhanden	25/82 (30,48%)	15/58 (25,86%)	10/24 (41,66%)

Tabelle 4.1 Demographische Daten der Studienpopulation zum Zeitpunkt 0. Für Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und Gehstrecke sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. EDSS und Gehstrecke sind mit Skalen abgebildet (0-10 bzw. 1-7). Für die MS-spezifische Therapie sind Anzahl und prozentualer Anteil angegeben.

Bei den Patienten betrug der mittlere Wert für den klinischen EDSS 3,71 mit einer Spannbreite von 0 bis 8,5. Der mittlere Wert für die Gehstrecke betrug 300-500 m mit einer Spannbreite von 0 m bis >500 m. Bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) war der mittlere Wert für den EDSS wesentlich niedriger (2,52) als bei Patienten mit chronisch-progredienter Verlaufsform (SPMS+PPMS) (6,22). Der mittlere Wert für die Gehstrecke war bei Patienten mit chronischer Verlaufsform deutlich niedriger als bei Patienten mit schubförmigem Verlaufstyp.

Des Weiteren wurde ermittelt, ob zum Zeitpunkt der ersten MRT (ZP0) oder zuvor eine MS-spezifische Therapie durchgeführt wurde. Im Vergleich erhielten Patienten mit chronisch-progredienter MS deutlich häufiger eine MS-spezifische Therapie vor Anfertigung der ersten MRT (41,66%) als Patienten mit schubförmig-remittierender Verlaufsform (25,86%).

Zur Charakterisierung der entzündlichen Aktivität zum Studieneinschluss wurden Anzahl, Verteilung und Kontrastverhalten aller intracerebralen Läsionen der Studienpopulation untersucht (Tabelle 4.2). Dabei wurde eine Unterteilung der Läsionen in supratentoriell (periventrikulär und subkortikal) und infratentoriell vorgenommen. Zusätzlich wurden Kontrastmittel-anreichernde Läsionen (GD-Läsionen) und Black Holes ausgezählt. Die supratentorielle und infratentorielle Läsionszahl konnte für alle 82 Patienten ausgewertet werden. Der Nachweis von GD-Läsionen konnte bei 65 Patienten vorgenommen werden, bei 17 Patienten waren keine axialen T1 / GD-Wichtungen vorhanden.

	Gesamtkollektiv			RRMS			SPMS+PPMS		
	Spanne	MW	Anteil (%)	Anzahl	MW	Anteil (%)	Anzahl	MW	Anteil (%)
Gesamtzahl	2-200	43,33 ± 34,72	100	2-136	39,34 ± 30,29	100	8-200	52,48 ± 42,52	100
Supratentoriell	2-200	37,42 ± 19,53	86,35	2-129	34,26 ± 32,32	87,09	10-200	43,80 ± 45,26	83,46
Periventrikulär	0-100	23,10 ± 23,00	53,35	0-100	22,37 ± 22,32	56,86	2-100	23,92 ± 25,43	45,58
Subcortical	0-100	14,30 ± 14,10	33,00	0-42	11,89 ± 10,00	30,22	3-100	19,88 ± 19,83	37,88
Infratentoriell	0-30	5,90 ± 5,62	13,65	0-26	5,08 ± 4,24	12,91	0-30	8,68 ± 7,40	16,54
GD-Läsionen	0-26	4,54 ± 6,00	10,39	0-25	3,76 ± 4,74	9,56	0-26	6,15 ± 8,19	11,72
Black Holes	0-40	2,43 ± 6,33	5,54	0-15	1,34 ± 2,84	3,40	0-40	5,00 ± 10,29	9,53

Tabelle 4.2 Entzündungsspezifische MRT-Parameter zu Studienbeginn (ZP0). Für alle Parameter sind jeweils Mittelwert, Standardabweichung und der prozentuale Anteil von der gesamten Läsionslast angegeben.

Beim Vergleich der zwei Untergruppen zeigte sich in der SPMS+PPMS-Gruppe eine höhere Gesamtläsionszahl als in der RRMS-Gruppe. Dies war zurückzuführen auf eine erhöhte Anzahl subcorticaler und infratentorieller Läsionen, wohingegen die Anzahl periventrikulärer Läsionen ähnlich war. Auch die absolute Anzahl von GD-Läsionen und Black Holes war in der SPMS+PPMS-Gruppe höher.

Betrachtet man die prozentuale Verteilung der Läsionen, so war der Anteil an supratentoriellen Läsionen in der RRMS-Gruppe geringfügig größer als in der SPMS+PPMS-Gruppe. Ebenso zeigte sich in der RRMS-Gruppe ein höherer Anteil an periventrikulären Läsionen. Bei der Auswertung der subcorticalen Läsionen zeigte sich in der SPMS+PPMS-Gruppe ein höherer Anteil, ebenso war der Anteil an infratentoriellen Läsionen in der SPMS+PPMS-Gruppe größer. Die Betrachtung der Black Holes ergab in der SPMS+PPMS-Gruppe einen größeren prozentualen Anteil an der gesamten Läsionslast.

Ein weiterer Parameter zur Evaluierung der entzündlichen Aktivität war das Vorhandensein von Balkenläsionen. Außerdem erfolgte die Unterteilung der Läsionen der weißen Substanz nach ihrer Strukturierung und Ausdehnung (Diffusität). Es wurde zwischen nicht diffusen, gering-, mittel- und ausgeprägt diffusen Läsionen unterschieden. Zuletzt wurde die Erfüllung der Barkhof Kriterien erhoben (alle Tabelle 4.3).

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wiesen 66 Patienten (80,48%) Balkenläsionen auf. Bei Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform waren Balkenläsionen häufiger als bei RRMS-Patienten (91,66% vs. 79,31%). Eine diffuse Ausbreitung der periventrikulären Läsionen zeigte sich bei 47 Patienten des Gesamtkollektivs (57,31%). Bei Patienten mit remittierender Verlaufsform waren diffuse Läsionen um 1/3 seltener als bei Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform.

Betrachtet man die Ausprägung der Diffusität genauer (geringe, mittlere und ausgeprägte Diffusität) so war das Vorhandensein von gering diffusen Läsionen zwar bei den RRMS-Patienten häufiger als bei den Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform, jedoch waren mittel- und ausgeprägt diffuse Läsionen mehr als doppelt so häufig bei den Patienten mit chronisch progredienter MS zu sehen. Die Barkhof-Kriterien wurden bei 72 Patienten (87,80%) erfüllt. 10 Patienten erfüllten die Barkhof-Kriterien nicht, hiervon 8 aus der RRMS-Gruppe.

	Alle		RRMS		SPMS+PPMS	
	vorhanden	Anteil (%)	vorhanden	Anteil (%)	Vorhanden	Anteil (%)
Balkenläsionen	66/82	80,48	46/58	79,31	22/24	91,66
Diffusität	47/82	57,31	29/58	50,00	18/24	75,00
keine	35/82	42,68	29/58	50,00	6/24	25,00
gering	19/82	23,17	15/58	25,86	4/24	16,66
mittel	15/82	18,29	8/58	13,79	7/24	29,16
ausgeprägt	13/82	15,85	6/58	10,34	7/24	29,16
Barkhof erfüllt	72/82	87,80	50/58	86,20	22/24	91,66

Tabelle 4.3 Entzündungsspezifische MRT-Parameter zum Studienbeginn (ZP0). Für alle Parameter sind jeweils Anzahl sowie prozentualer Anteil angegeben.

4.1.2 Beschreibung der klinischen Verlaufsdaten

Im Verlauf der Längsschnittstudie wurde zum Zeitpunkt der ersten MRT (ZP0), nach 2 Jahren (ZP1) und nach 4 Jahren (ZP2) EDSS und Gehstrecke erhoben (Tabelle 4.4).

	Alle			RRMS			SPMS+PPMS		
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2
Patientenzahl	82	82	46	58	58	31	24	24	17
EDSS	3,71 ± 2,33	4,00 ± 2,32	4,40 ± 2,21	2,52 ± 1,41	2,63 ± 1,31	3,30 ± 1,71	6,21 ± 1,71	6,90 ± 1,21	7,00 ± 1,11
Gehstrecke	5,72 ± 2,21	5,43 ± 2,31	5,21 ± 2,32	7,00 ± 0,00	6,80 ± 0,70	6,43 ± 1,44	3,31 ± 2,32	2,73 ± 1,90	2,64 ± 1,81

Tabelle 4.4 Klinische Verlaufparameter zum Studienbeginn (ZP0), nach 2 Jahren (ZP1) und nach 4 Jahren (ZP2). Für EDSS und Gehstrecke sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Zum Zeitpunkt 1, also 2 Jahre nach Erstellung der ersten MRT wurden von 82 Patienten der klinische EDSS sowie die Gehstrecke erhoben. Von den 82 ursprünglichen Patienten lag bei 46 Patienten um Zeitpunkt 2, d.h. 4 Jahre nach Erstellung der ersten MRT der klinische Status vor. Bei 36 Patienten war zum ZP 2 kein EDSS und Gehstrecke erhoben worden.

Beim Vergleich der klinischen Parameter innerhalb der unterschiedlichen Patientenkollektive zeigen sich sowohl für den EDSS als auch die Gehstrecke generell schlechtere Werte für die SPMS+PPMS-Gruppe im Vergleich zum RRMS-Kollektiv.

Betrachtet man den EDSS im zeitlichen Verlauf, zeigt sich eine deutliche Zunahme sowohl in der RRMS- als auch in der SPMS+PPMS-Gruppe, wobei diese Zunahme im RRMS-Kollektiv stärker ausgeprägt ist. Eine Abnahme der Gehstrecke über die Zeit zeigt sich ebenso in beiden Patientenkollektiven.

Als weiterer klinischer Parameter wurde die Anzahl der Schübe im Zeitraum zwischen der Aufnahme der ersten MRT (ZP0) und Beendigung der Studie am 15.08.2006 gezählt (Tabelle 4.5). Die absolute Schubzahl lag in diesem Zeitraum zwischen 0 und 13 Schüben im Gesamtkollektiv. Der mittlere Wert betrug 2,71 Schübe pro Patient. In der RRMS-Gruppe lag der mittlere Wert bei 3,44 und war höher als in der SPMS+PPMS-Gruppe (1,42). Um die Anzahl der Schübe der einzelnen Patienten besser miteinander vergleichen zu können, wurde zusätzlich die Anzahl der Schübe pro Jahr innerhalb des oben genannten Zeitraums berechnet (0,52). Betrachtet man die Schubrate pro Jahr in den Untergruppen, so wiesen die Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlaufstyp eine doppelt so hohe Schubrate auf als die Patienten mit chronisch progredientem Verlaufstyp.

Zusätzlich wurde für den gleichen Zeitraum die Anzahl der Therapiewechsel pro Patient ausgezählt. Die Anzahl der Therapiewechsel lag innerhalb des Gesamtkollektivs zwischen 0 und 6, bei einem mittleren Wert von 1,89 Therapiewechseln pro Patient. In den Untergruppen

zeigt sich eine höhere Anzahl von Therapiewechseln in der RRMS-Gruppe (1,90 Therapiewechsel) im Vergleich zur SPMS+PPMS-Gruppe (1,86 Therapiewechsel). Die Anzahl der Therapiewechsel pro Jahr war bei Patienten mit remittierendem Verlaufstyp etwas höher als bei Patienten mit chronisch progredientem Verlauf (0,40 vs. 0,34). Der Anteil an Patienten ohne Schübe im oben genannten Zeitraum war bei Patienten mit chronisch progredientem Verlaufstyp deutlich höher als bei Patienten mit remittierender Verlaufsform. Bei den Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform war der Anteil an Patienten, bei denen kein Therapiewechsel durchgeführt wurde deutlich größer als bei Patienten mit remittierender Verlaufsform.

	Alle	RRMS	SPMS+PPMS
Schubrate	2,71 ± 2,82	3,44 ± 2,80	1,420 ± 2,90
Schubrate/Jahr	0,52 ± 0,71	0,60 ± 0,70	0,31 ± 0,50
Schubfreie Patienten			
Vorhanden	13/82 (15,85%)	5/58 (8,62%)	8/24 (33,33%)
Therapiewechsel	1,89 ± 1,41	1,90 ± 1,22	1,86 ± 1,62
Therapiewechsel/Jahr	0,40 ± 0,31	0,40 ± 0,11	0,34 ± 0,33
Patienten ohne Therapiewechsel			
Vorhanden	9/82 (10,97%)	4/58 (6,89%)	5/24 (20,83%)

Tabelle 4.5 Schubrate und Therapiewechsel zwischen ZP0 und Beendigung der Studie am 15.08.2006. Angegeben ist jeweils die absolute Anzahl während des Beobachtungszeitraums und die Anzahl bezogen auf 1 Jahr. Für alle Parameter sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Außerdem sind jeweils Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten ohne Schübe bzw. Therapiewechsel im oben genannten Zeitraum angegeben.

4.1.3 Auswertung der entzündungsspezifischen Parameter im Gesamtkollektiv

Für die Auswertung wurden die entzündungsspezifischen MRT-Parameter (Läsionszahl, Vorhandensein von Balkenläsionen, Diffusität, Erfüllung der Barkhof-Kriterien) zu Studienbeginn mit den klinischen Parametern (EDSS, Gehstrecke, Schübe und Therapiewechsel) zu Studienbeginn und im Verlauf korreliert (Tabelle 4.6 und 4.7). Das Ziel war hierbei zu überprüfen, in wie fern eine Beziehung zwischen kernspintomographischer Morphologie und klinischem Outcome bei MS-Patienten zu finden ist.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	0,24 (n=82)	0,27 (n=82)	0,34 (n=46)	-0,18 (n=82)	-0,27 (n=82)	-0,22 (n=46)	-0,19 (n=69)	-0,18 (n=81)
Periventriculär	0,12 (n=82)	0,16 (n=82)	0,29 (n=46)	-0,01 (n=82)	-0,13 (n=82)	-0,21 (n=46)	-0,07 (n=69)	-0,16 (n=81)
Subcortical	0,24 (n=82)	0,23 (n=82)	0,21 (n=46)	-0,22 (n=82)	-0,28 (n=82)	-0,17 (n=46)	-0,26 (n=69)	-0,17 (n=81)
Infratentoriell	0,24 (n=82)	0,31 (n=82)	0,46 (n=46)	-0,19 (n=82)	-0,27 (n=82)	-0,38 (n=46)	-0,14 (n=69)	-0,03 (n=81)
Balkenläsionen	0,22 (n=82)	0,18 (n=82)	0,25 (n=46)	-0,22 (n=82)	-0,24 (n=82)	-0,14 (n=46)	-0,33 (n=69)	±0,00 (n=81)
GD-Läsionen	0,01 (n=65)	0,11 (n=65)	0,17 (n=32)	-0,10 (n=65)	-0,07 (n=65)	-0,08 (n=32)	-0,07 (n=53)	-0,12 (n=63)
Black Holes	0,25 (n=82)	0,22 (n=82)	0,20 (n=46)	-0,18 (n=82)	-0,25 (n=82)	-0,08 (n=46)	-0,10 (n=69)	-0,09 (n=81)
Diffusität	0,41 (n=82)	0,44 (n=82)	0,48 (n=46)	-0,33 (n=82)	-0,33 (n=82)	-0,35 (n=46)	-0,09 (n=69)	-0,01 (n=81)
Barkhof erfüllt	0,11 (n=82)	0,15 (n=82)	0,31 (n=46)	-0,06 (n=82)	-0,12 (n=82)	-0,25 (n=46)	-0,09 (n=69)	-0,07 (n=81)

Tabelle 4.6 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter zum ZP0 mit klinischen Verlaufsparemtern zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-lineare Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet.

Alle r-Werte größer ±0,30 sind fett hervorgehoben. „Schübe“ bzw. „Therapiewechsel“ sind definiert als absolute Anzahl von Schüben bzw. Therapiewechsel im Krankheitsverlauf (Aufnahme der ersten MRT bis Studienende).

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p=0,11	p<0,05	p=0,13	p=0,13	p=0,10
Periventriculär	p=0,28	p=0,15	p=0,05	p=0,92	p=0,24	p=0,16	p=0,53	p=0,15
Subcortical	p<0,05	p<0,05	p=0,16	p<0,05	p<0,01	p=0,27	p<0,05	p=0,12
Infratentoriell	p<0,05	p<0,01	p<0,001	p=0,08	p<0,05	p<0,05	p=0,24	p=0,77
Balkenläsionen	p=0,05	p=0,10	p=0,09	p<0,05	p<0,05	p=0,36	p<0,01	p=0,98
GD-Läsionen	p=0,90	p=0,41	p=0,36	p=0,42	p=0,54	p=0,64	p=0,63	p=0,34
Black Holes	p<0,05	p<0,05	p=0,19	p=0,08	p<0,05	p=0,64	p=0,40	p=0,40
Diffusität	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p=0,45	p=0,93
Barkhof erfüllt	p=0,32	p=0,17	p<0,05	p=0,59	p=0,27	p=0,09	p=0,44	p=0,54

Tabelle 4.7 Signifikanz der in Tabelle 4.6 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

Sowohl für die Gesamtzahl der Läsionen (Abbildung 4.1 und 4.2) wie für die Anzahl der infratentoriellen Läsionen (Abbildung 4.3 und 4.4) ergaben sich statistisch signifikante, steigende Korrelationswerte mit dem EDSS im Verlauf. Steigende Korrelationen ergaben sich auch bei der Auswertung der Barkhof-Kriterien im Verlauf, nur die Korrelation zum ZP2 erreichte statistische Signifikanz. Hohe und statistisch hochsignifikante Korrelationswerte ergaben sich schließlich bei der Auswertung der Diffusität im Verlauf (Abbildung 4.5 und 4.6). Die übrigen Parameter erbrachten im 4-Jahresverlauf keine statistisch signifikanten Korrelationen.

Bei der Korrelation der linearen Parameter mit der Gehstrecke im Verlauf zeigten sich steigende Korrelationswerte für die infratentoriellen Läsionen, statistisch signifikant für ZP1 und ZP2. Die höchste und statistisch signifikante Korrelation erbrachte erneut die Auswertung

der Diffusität. Eine geringe ($< 0,30$), jedoch statistisch signifikante Korrelation zeigte sich zum ZP1 für Gesamtzahl der Läsionen, Zahl der subkortikale Läsionen, Vorhandensein von Balkenläsionen und Zahl der Black Holes. Die übrigen Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Korrelationen im Verlauf.

Die Korrelation von entzündungsspezifischen MRT-Parametern mit der Anzahl der Schübe und der Therapiewechsel erbrachte keine signifikanten Werte mit Ausnahme der Korrelation von Balkenläsionen und subcorticalen Läsionen mit der Anzahl der Schübe. Außerdem wurden die entzündungsspezifischen MRT-Parameter mit der Schubrate pro Jahr bzw. dem Therapiewechsel pro Jahr korreliert. Diese Auswertung erbrachte vergleichbare Werte wie die Korrelation der entzündungsspezifischen MRT-Parameter mit der Anzahl der Schübe bzw. Therapiewechseln über den gesamten Beobachtungszeitraum. So zeigte sich eine Korrelation von Balkenläsionen ($r = -0,34$; $p < 0,01$) und subcorticalen Läsionen ($r = -0,25$; $p < 0,05$) mit der Schubrate pro Jahr. Die übrigen Korrelationen zeigten keine signifikanten Werte. Bei der Korrelation der Entzündungs-spezifischen MRT-Parameter mit der Anzahl der Therapiewechsel pro Jahr ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Neben dem neu eingeführten Parameter der Diffusität zeigten infratentorielle Läsionen bei der Korrelation mit EDSS und Gehstrecke im Vergleich zu den anderen Läsionsparametern die höchsten r -Werte im Verlauf und somit den besten Vorhersagewert bezogen auf das klinische Outcome der Patienten.

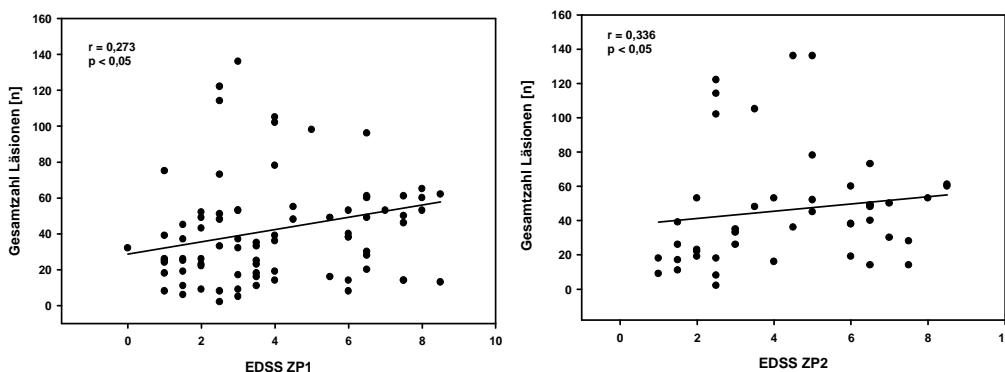


Abbildung 4.1 und 4.2 Korrelation der Anzahl Gesamtzahl der Läsionen zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman sind jeweils r -Wert und Signifikanz (p) angegeben.

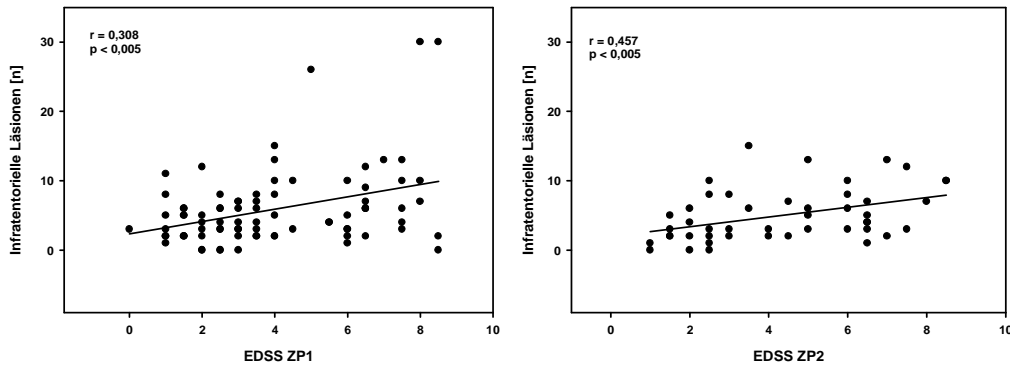


Abbildung 4.3 und 4.4 Korrelation der Anzahl infratentorieller Läsionen zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman sind jeweils r-Wert Signifikanz (p) angegeben.

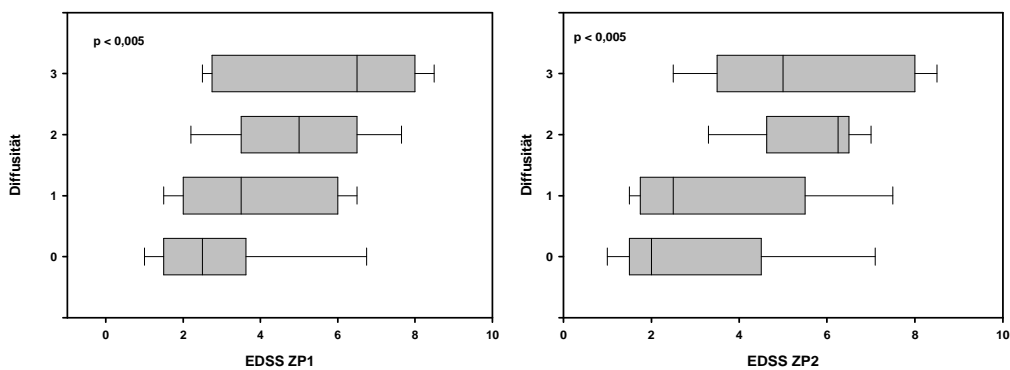


Abbildung 4.5 und 4.6 Korrelation der Diffusität zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman ist die Signifikanz (p) angegeben. Die senkrechte Linie innerhalb der Box markiert den Median, die Whisker (horizontale Linien außerhalb der Box) reichen bis zum kleinsten bzw. größten Wert aus den Daten.

4.1.4 Auswertung der entzündungsspezifischen Parameter in den Untergruppen

Um für bestimmte Fragestellungen eine bessere Trennschärfe zu erreichen, wurde das Patientenkollektiv nach unterschiedlichen Kriterien unterteilt. Auf die entstanden Untergruppen soll im Weiteren näher eingegangen werden. Wie schon im Gesamtkollektiv beschrieben, ist die Patientenzahl in allen Untergruppen zum ZP2 geringer als zum ZP0, da für diesen Zeitpunkt nicht für alle Patienten der klinische Status (EDSS und Gehstrecke) erhoben wurde. Ebenso konnte das Vorhandensein von GD-Läsionen nicht bei allen Patienten überprüft werden, da nicht bei allen Patienten axiale T1 / GD-Wichtungen vorhanden waren.

4.1.4.1 Patienten mit schubförmig-remittierender-MS (RRMS)

Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 4.8 und 4.9 aufgeführt.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	0,18 (n=58)	0,29 (n=58)	0,43 (n=31)	-0,09 (n=58)	-0,27 (n=58)	-0,21 (n=31)	-0,05 (n=53)	-0,08 (n=55)
Periventrikulär	0,23 (n=58)	0,35 (n=58)	0,51 (n=31)	-0,11 (n=58)	-0,27 (n=58)	-0,30 (n=31)	-0,01 (n=53)	-0,07 (n=55)
Subcortical	0,06 (n=58)	0,09 (n=58)	0,18 (n=31)	-0,04 (n=58)	-0,19 (n=58)	-0,01 (n=31)	-0,16 (n=53)	-0,06 (n=55)
Infratentoriell	0,07 (n=58)	0,15 (n=58)	0,31 (n=31)	-0,07 (n=58)	-0,07 (n=58)	-0,15 (n=31)	-0,00 (n=53)	-0,07 (n=55)
Balkenläsionen	0,13 (n=58)	0,06 (n=58)	0,45 (n=31)	-0,14 (n=58)	-0,21 (n=58)	-0,26 (n=31)	-0,32 (n=53)	±0,00 (n=55)
GD-Läsionen	0,01 (n=45)	0,15 (n=45)	0,13 (n=22)	-0,07 (n=45)	-0,05 (n=45)	-0,04 (n=22)	-0,00 (n=40)	-0,04 (n=43)
Black Holes	0,17 (n=58)	0,13 (n=58)	0,28 (n=31)	-0,10 (n=58)	-0,10 (n=58)	-0,19 (n=31)	-0,01 (n=53)	-0,02 (n=55)
Diffusivität	0,25 (n=58)	0,38 (n=58)	0,49 (n=31)	-0,27 (n=58)	-0,19 (n=58)	-0,25 (n=31)	-0,16 (n=53)	-0,15 (n=55)
Barkhof erfüllt	0,12 (n=58)	0,24 (n=58)	0,30 (n=31)	-0,11 (n=58)	-0,10 (n=58)	-0,22 (n=31)	-0,11 (n=53)	-0,10 (n=55)

Tabelle 4.8 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter zum ZP0 mit klinischen Verlaufsparemtern für die RRMS-Untergruppe zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer ±0,30 sind fett hervorgehoben.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	p=0,18	p<0,05	p<0,05	p=0,48	p<0,05	p=0,24	p=0,75	p=0,23
Periventrikulär	p=0,08	p<0,01	p<0,01	p=0,39	p=0,05	p=0,09	p=0,92	p=0,60
Subcortical	p=0,63	p=0,50	p=0,33	p=0,80	p=0,17	p=0,93	p=0,26	p=0,66
Infratentoriell	p=0,61	p=0,23	p=0,09	p=0,61	p=0,58	p=0,40	p=0,99	p=0,63
Balkenläsionen	p=0,35	p=0,10	p<0,05	p=0,39	p=0,13	p=0,15	p<0,05	p=0,96
GD-Läsionen	p=0,91	p=0,34	p=0,55	p=0,63	p=0,74	p=0,83	p=0,98	p=0,78
Black Holes	p=0,20	p=0,34	p=0,13	p=0,44	p=0,46	p=0,29	p=0,89	p=0,91
Diffusivität	p=0,06	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p=0,17	p=0,17	p=0,27	p=0,27
Barkhof erfüllt	p=0,37	p=0,08	p=0,10	p=0,42	p=0,25	p=0,23	p=0,44	p=0,47

Tabelle 4.9 Signifikanz der in Tabelle 4.8 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

Im Vergleich mit den Korrelationswerten im Gesamtkollektiv ergaben sich bei der Auswertung in der RRMS-Untergruppe höhere Werte für die Korrelation der Gesamtzahl der Läsionen mit dem EDSS bei signifikanten p-Werten für ZP1 und ZP2. Anders als im Gesamtkollektiv zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen mit dem EDSS für die Anzahl der periventrikulären Läsionen, bei einem signifikanten p-Wert für ZP1 und ZP2 und für Balkenläsionen zum ZP2 mit statistischer Signifikanz.

Statistisch signifikante Korrelationen ergaben sich auch bei der Korrelation der Diffusivität mit dem EDSS bei hoher Signifikanz für ZP1 und ZP2. Die Korrelation der infratentoriellen Läsionen, sowie der Barkhof-Kriterien mit dem EDSS erbrachte im Gegensatz zu den Ergebnissen im Gesamtkollektiv keine statistisch signifikanten r-Werte.

In der RRMS-Untergruppe zeigte die Korrelation der MRT-Parameter mit der Gehstrecke zwei signifikante Werte (Diffusität vs. Gehstrecke ZP0 bzw. Gesamtzahl der Läsionen vs. Gehstrecke ZP1) bei allerdings geringen r-Werten (-0,27). Ebenso erbrachte die Auswertung der Schübe und der Therapiewechsel keine signifikanten Korrelationen, mit Ausnahme der Korrelation der Balkenläsionen mit der Anzahl der Schübe ($r = -0,32$). Dieser r-Wert ist vergleichbar hoch wie im Gesamtkollektiv.

4.1.4.2 Patienten mit primär-progredienter-MS (PPMS) und sekundär-progredienter-MS (SPMS)

Die Korrelation der entzündungsspezifischen MRT-Parameter mit dem EDSS und der Gehstrecke zeigte in keinem Fall statistisch signifikante Korrelationen (Tabelle 4.10 und 4.11). Allerdings war bei zwei Werten der p-Wert annähernd signifikant: Bei der Korrelation der Black Holes mit dem EDSS zum ZP1 zeigte sich ein p-Wert von 0,05 bei einem hohen r-Wert (0,40), ebenso bei der Korrelation der GD-Läsionen mit der Gehstrecke zum ZP0 ($p = 0,06$; $r = 0,44$).

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	0,12 (n=24)	0,36 (n=24)	0,03 (n=14)	0,02 (n=24)	-0,27 (n=24)	-0,02 (n=14)	-0,43 (n=16)	-0,34 (n=24)
Periventrikulär	-0,07 (n=24)	0,19 (n=24)	0,17 (n=14)	0,14 (n=24)	-0,19 (n=24)	-0,17 (n=14)	-0,38 (n=16)	-0,32 (n=24)
Subcortical	0,18 (n=24)	0,18 (n=24)	-0,36 (n=14)	-0,12 (n=24)	-0,13 (n=24)	-0,13 (n=14)	-0,38 (n=16)	-0,32 (n=24)
Infratentoriell	-0,16 (n=24)	0,11 (n=24)	0,37 (n=14)	-0,05 (n=24)	-0,12 (n=24)	-0,12 (n=14)	-0,26 (n=16)	-0,02 (n=24)
Balkenläsionen	0,21 (n=24)	0,29 (n=24)	0,20 (n=14)	-0,27 (n=24)	-0,19 (n=24)	-0,20 (n=14)	-0,34 (n=16)	-0,05 (n=24)
GD-Läsionen	-0,33 (n=20)	0,04 (n=19)	0,23 (n=10)	0,44 (n=20)	-0,06 (n=20)	0,26 (n=10)	-0,05 (n=14)	0,29 (n=20)
Black Holes	0,13 (n=24)	0,40 (n=24)	-0,15 (n=14)	-0,20 (n=24)	-0,34 (n=24)	0,08 (n=14)	-0,10 (n=16)	-0,17 (n=24)
Diffusität	0,17 (n=24)	0,24 (n=24)	0,10 (n=14)	-0,14 (n=24)	-0,26 (n=24)	-0,00 (n=14)	-0,43 (n=16)	-0,11 (n=24)
Barkhof erfüllt	-0,17 (n=24)	-0,10 (n=24)	-----	0,16 (n=24)	-0,01 (n=24)	-----	0,23 (n=16)	0,03 (n=24)

Tabelle 4.10 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparemtern für die SPMS+PPMS-Gruppe zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Zum ZP2 erfüllten alle 14 Patienten die Barkhof-Kriterien, sodass eine Korrelation nicht möglich war. Die entsprechenden Spalten sind mit „-----“, gekennzeichnet.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	p=0,57	p=0,08	p=0,90	p=0,93	p=0,19	p=0,94	p=0,13	p=0,09
Periventrikulär	p=0,75	p=0,36	p=0,55	p=0,50	p=0,36	p=0,57	p=0,19	p=0,12
Subcortical	p=0,40	p=0,39	p=0,20	p=0,56	p=0,54	p=0,66	p=0,19	p=0,12
Infratentoriell	p=0,45	p=0,60	p=0,18	p=0,81	p=0,54	p=0,68	p=0,37	p=0,12
Balkenläsionen	p=0,32	p=0,17	p=0,50	p=0,20	p=0,36	p=0,51	p=0,22	p=0,83
GD-Läsionen	p=0,16	p=0,88	p=0,51	p=0,06	p=0,81	p=0,45	p=0,89	p=0,22
Black Holes	p=0,53	p=0,05	p=0,60	p=0,33	p=0,09	p=0,78	p=0,74	p=0,42
Diffusität	p=0,43	p=0,25	p=0,73	p=0,49	p=0,21	p=0,98	p=0,13	p=0,59
Barkhof erfüllt	p=0,43	p=0,64	-----	p=0,45	p=0,96	-----	p=0,42	p=0,88

Tabelle 4.11 Signifikanz der in Tabelle 4.10 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben. Zum ZP2 erfüllten alle 14 Patienten die Barkhof-Kriterien, sodass eine Korrelation nicht möglich war. Die entsprechenden Spalten sind mit „-----“, gekennzeichnet.

4.1.4.3 Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren

Diese Untergruppe enthält nur Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten MRT ein Lebensalter zwischen 17 und 55 Jahren aufwiesen (Tabelle 4.12 und 4.13). Dies war bei 79 Patienten des Gesamtkollektivs der Fall. Die übrigen drei Patienten waren älter als 55 Jahre.

Im Vergleich mit den Ergebnissen im Gesamtkollektiv zeigt die Korrelation der infratentoriellen Läsionen mit dem EDSS höhere und statistisch signifikante r-Werte. Dies gilt auch für die Korrelation der Gesamtzahl der Läsionen mit dem EDSS und der periventrikulären Läsionen mit dem EDSS zum ZP2 sowie der Balkenläsionen mit dem EDSS zum ZP2.

Vergleichbar hohe r-Werte zeigten sich bei der Korrelation der Diffusität mit dem EDSS, sowie der Barkhof Kriterien mit dem EDSS zum ZP2.

Die Korrelation der infratentoriellen Läsionen mit der Gehstrecke ergab höhere r-Werte bei signifikanten p-Werten. Vergleichbare r-Werte wie im Gesamtkollektiv ergaben sich bei der Korrelation der Diffusität mit der Gehstrecke, bei signifikanten p-Werten.

Die Auswertung der Anzahl der Schübe und der Therapiewechsel ergaben keine statistisch signifikanten Korrelationen. Eine Ausnahme bildet, wie schon im Gesamtkollektiv, die Korrelation der Balkenläsionen mit der Anzahl der Schübe.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	0,24 (n=79)	0,28 (n=79)	0,38 (n=43)	-0,17 (n=79)	-0,26 (n=79)	-0,25 (n=43)	-0,18 (n=67)	-0,18 (n=78)
Periventriculär	0,12 (n=79)	0,17 (n=79)	0,34 (n=43)	-0,01 (n=79)	-0,12 (n=79)	-0,25 (n=43)	-0,07 (n=67)	-0,16 (n=78)
Subcortical	0,22 (n=79)	0,22 (n=79)	0,22 (n=43)	-0,19 (n=79)	-0,26 (n=79)	-0,15 (n=43)	-0,26 (n=67)	-0,16 (n=78)
Infratentoriell	0,26 (n=79)	0,33 (n=79)	0,50 (n=43)	-0,23 (n=79)	-0,32 (n=79)	-0,41 (n=43)	-0,15 (n=67)	-0,05 (n=78)
Balkenläsionen	0,26 (n=79)	0,23 (n=79)	0,40 (n=43)	-0,14 (n=79)	-0,29 (n=79)	-0,29 (n=43)	-0,31 (n=66)	-0,01 (n=76)
GD-Läsionen	0,02 (n=61)	0,12 (n=61)	0,20 (n=30)	-0,02 (n=61)	-0,13 (n=61)	-0,12 (n=30)	-0,96 (n=51)	-0,06 (n=61)
Black Holes	0,28 (n=79)	0,25 (n=79)	0,29 (n=43)	-0,25 (n=79)	-0,25 (n=79)	-0,22 (n=43)	-0,10 (n=67)	-0,10 (n=78)
Diffusität	0,39 (n=79)	0,43 (n=79)	0,49 (n=43)	-0,36 (n=79)	-0,30 (n=79)	-0,34 (n=43)	-0,09 (n=67)	-0,01 (n=78)
Barkhof erfüllt	0,10 (n=79)	0,14 (n=79)	0,31 (n=43)	-0,05 (n=79)	-0,12 (n=79)	-0,24 (n=43)	-0,09 (n=67)	-0,06 (n=78)

Tabelle 4.12 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparemtern für Patienten zwischen 17 und 55 Jahren zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p=0,13	p<0,05	p=0,10	p=0,14	p=0,11
Periventriculär	p=0,27	p=0,13	p<0,05	p=0,99	p=0,27	p=0,11	p=0,54	p=0,16
Subcortical	p=0,05	p=0,054	p=0,16	p=0,09	p<0,05	p=0,33	p<0,05	p=0,16
Infratentoriell	p<0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p=0,24	p=0,66
Balkenläsionen	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p=0,21	p<0,05	p=0,07	p<0,01	p=0,90
GD-Läsionen	p=0,90	p=0,38	p=0,28	p=0,87	p=0,33	p=0,52	p=0,50	p=0,63
Black Holes	p<0,05	p<0,05	p=0,06	p<0,05	p<0,05	p=0,16	p=0,39	p=0,37
Diffusität	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p=0,48	p=0,90
Barkhof erfüllt	p=0,37	p=0,21	p<0,05	p=0,64	p=0,30	p=0,12	p=0,45	p=0,58

Tabelle 4.13 Signifikanz der in Tabelle 4.12 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

4.1.4.4 Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre

In diese Untergruppe wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten MRT eine Erkrankungsdauer kleiner als zwei Jahre aufwiesen (Tabelle 4.14 und 4.15). Eine solch kurze Erkrankungsdauer bestand bei 17 Patienten, bei einer mittleren Erkrankungsdauer von $6,8 \pm 6$ Monaten und einer Spanne von 1,2 – 19,4 Monaten. 65 Patienten wiesen eine längere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der ersten MRT auf.

Anders als im Gesamtkollektiv zeigte sich ausschließlich bei der Diffusität eine statistisch signifikante Korrelation. Die r-Werte für die Korrelation der Diffusität mit dem EDSS waren höher, bei hoher Signifikanz für ZP1 und ZP2. Die Korrelation der GD-Läsionen mit dem EDSS zum ZP2 zeigt eine hohe Signifikanz bei niedrigem r-Wert (0,28). Die Korrelation der

periventrikulären Läsionen mit dem EDSS zum ZP2 war annähernd signifikant bei hohem r-Wert (0,60).

Die Korrelation der Diffusität mit der Gehstrecke zeigte nur zum ZP1 einen statistisch signifikanten Wert.

Die Auswertung der Anzahl der Schübe und der Therapiewechsel erbrachte in dieser Untergruppe teilweise hohe r-Werte ohne statistische Signifikanz.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	-0,36 (n=17)	-0,28 (n=17)	0,43 (n=10)	----	-0,08 (n=17)	0,11 (n=10)	-0,31 (n=15)	-0,43 (n=16)
Periventrikulär	-0,15 (n=17)	-0,08 (n=17)	0,60 (n=10)	----	-0,12 (n=17)	-0,02 (n=10)	-0,22 (n=15)	-0,37 (n=16)
Subcortical	-0,36 (n=17)	-0,42 (n=17)	0,06 (n=10)	----	-0,01 (n=17)	0,15 (n=10)	-0,31 (n=15)	-0,45 (n=16)
Infratentoriell	-0,28 (n=17)	-0,07 (n=17)	0,40 (n=10)	----	0,01 (n=17)	0,20 (n=10)	-0,19 (n=15)	-0,20 (n=16)
Balkenläsionen	-0,26 (n=17)	-0,17 (n=17)	0,48 (n=10)	----	-0,10 (n=17)	0,27 (n=10)	-0,37 (n=15)	0,15 (n=15)
GD-Läsionen	0,23 (n=12)	0,25 (n=12)	0,28 (n=07)	----	-0,32 (n=12)	-0,32 (n=07)	0,13 (n=10)	0,18 (n=12)
Black Holes	0,06 (n=17)	-0,05 (n=17)	0,27 (n=10)	----	-0,20 (n=17)	-0,21 (n=10)	0,33 (n=15)	-0,36 (n=16)
Diffusität	0,32 (n=17)	0,49 (n=17)	0,89 (n=10)	----	-0,55 (n=17)	-0,32 (n=10)	0,31 (n=15)	0,19 (n=16)
Barkhof erfüllt	-0,13 (n=17)	-0,06 (n=17)	0,09 (n=10)	----	-0,17 (n=17)	0,15 (n=10)	-0,06 (n=15)	-0,13 (n=16)

Tabelle 4.14 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparmetern für Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Alle Patienten hatten zum ZP0 eine uneingeschränkte Gehfähigkeit, sodass hier keine Korrelationen für die Gehstrecke erhoben werden konnten. Dies ist in den entsprechenden Zeilen mit „----“ gekennzeichnet.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	p=0,16	p=0,27	p=0,19	----	P=0,74	p=0,70	p=0,27	p=0,09
Periventrikulär	p=0,55	p=0,74	p=0,06	----	P=0,63	p=0,94	p=0,44	p=0,16
Subcortical	p=0,15	p=0,09	p=0,87	----	P=0,97	p=0,60	p=0,27	p=0,08
Infratentoriell	p=0,26	p=0,49	p=0,17	----	P=0,71	p=0,49	p=0,51	p=0,45
Balkenläsionen	p=0,31	p=0,31	p=0,05	----	P=0,71	p=0,35	p=0,17	p=0,58
GD-Läsionen	p=0,46	p=0,42	p=0,50	----	P=0,31	p=0,35	p=0,72	p=0,58
Black Holes	p=0,81	p=0,85	p=0,45	----	P=0,45	p=0,46	p=0,23	p=0,17
Diffusität	p=0,20	p<0,05	p<0,001	----	P<0,05	p=0,25	p=0,25	p=0,48
Barkhof erfüllt	p=0,62	p=0,80	p=0,79	----	P=0,51	p=0,59	p=0,83	p=0,61

Tabelle 4.15 Signifikanz der in Tabelle 4.14 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben. Alle Patienten hatten zum ZP0 eine uneingeschränkte Gehfähigkeit, sodass hier keine Korrelationen für die Gehstrecke erhoben werden konnten. Dies ist in den entsprechenden Zeilen mit „----“ gekennzeichnet.

4.1.4.5 Patienten ohne Therapie

In diese Untergruppe wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die bis zum Zeitpunkt der ersten MRT keine MS-spezifische Therapie erhalten hatten (Tabelle 4.16 und 4.17). 57 Patienten hatten bis zum Zeitpunkt der ersten MRT keine Therapie, 25 Patienten erhielten bereits eine MS-spezifische Medikation.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	0,26 (n=57)	0,32 (n=57)	0,38 (n=34)	-0,20 (n=57)	-0,34 (n=57)	-0,16 (n=29)	-0,20 (n=51)	-0,22 (n=57)
Periventriculär	0,16 (n=57)	0,22 (n=57)	0,32 (n=34)	-0,05 (n=57)	-0,21 (n=57)	-0,11 (n=29)	-0,11 (n=51)	-0,23 (n=57)
Subcortical	0,28 (n=57)	0,31 (n=57)	0,29 (n=34)	-0,29 (n=57)	-0,38 (n=57)	-0,26 (n=29)	-0,22 (n=51)	-0,16 (n=57)
Infratentoriell	0,24 (n=57)	0,34 (n=57)	0,58 (n=34)	-0,14 (n=57)	-0,29 (n=57)	-0,38 (n=29)	-0,23 (n=51)	-0,01 (n=57)
Balkenläsionen	0,18 (n=57)	0,16 (n=57)	0,24 (n=34)	-0,20 (n=57)	-0,22 (n=57)	-0,00 (n=29)	-0,30 (n=50)	-0,02 (n=55)
GD-Läsionen	0,05 (n=42)	0,16 (n=42)	0,43 (n=24)	-0,19 (n=42)	-0,08 (n=42)	-0,18 (n=22)	-0,10 (n=38)	-0,16 (n=42)
Black Holes	0,32 (n=57)	0,29 (n=57)	0,29 (n=34)	-0,21 (n=57)	-0,30 (n=57)	-0,20 (n=29)	-0,12 (n=50)	-0,08 (n=57)
Diffusität	0,37 (n=57)	0,48 (n=57)	0,55 (n=34)	-0,27 (n=57)	-0,40 (n=57)	-0,36 (n=29)	-0,04 (n=51)	-0,07 (n=57)
Barkhof erfüllt	0,06 (n=57)	0,11 (n=57)	0,21 (n=34)	-0,07 (n=57)	-0,13 (n=57)	-0,21 (n=29)	-0,19 (n=51)	-0,20 (n=57)

Tabelle 4.16 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparemtern für Patienten ohne Therapie zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	p=0,05	p<0,05	p<0,05	p=0,13	p<0,01	p=0,39	p=0,16	p=0,10
Periventriculär	p=0,22	p=0,10	p=0,06	p=0,70	p=0,12	p=0,57	p=0,44	p=0,09
Subcortical	p<0,05	p<0,05	p=0,09	p<0,05	p<0,01	p=0,18	p=0,12	p=0,24
Infratentoriell	p=0,06	p<0,01	p<0,001	p=0,30	p<0,05	p<0,05	p=0,11	p=0,97
Balkenläsionen	p=0,17	p=0,24	p=0,19	p=0,14	p=0,10	p=0,99	p<0,05	p=0,86
GD-Läsionen	p=0,74	p=0,30	p<0,05	p=0,23	p=0,60	p=0,41	p=0,55	p=0,30
Black Holes	p<0,05	p<0,05	p=0,10	p=0,12	p<0,05	p=0,29	p=0,40	p=0,55
Diffusität	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p=0,06	p=0,76	p=0,59
Barkhof erfüllt	p=0,65	p=0,42	p=0,23	p=0,63	p=0,32	p=0,28	p=0,19	p=0,13

Tabelle 4.17 Signifikanz der in Tabelle 4.16 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

Die Ergebnisse der Gesamtzahl der Läsionen, der infratentoriellen Läsionen und der Diffusität zeigten höhere r-Werte, gemessen am Gesamtkollektiv für die Korrelationen mit dem EDSS, bei jeweils hoher statistischer Signifikanz. Anders als im Gesamtkollektiv, zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der subkortikalen Läsionen mit dem EDSS zum ZP1, für die Korrelation der GD-Läsionen mit dem EDSS zum ZP2 und für die Korrelation der Black Holes mit dem EDSS zum ZP0, bei jeweils hoher Signifikanz.

Die Auswertung der Gesamtzahl der Läsionen, der subcorticalen Läsionen sowie der Black Holes mit der Gehstrecke zum ZP1 zeigte statistisch signifikante r-Werte, anders als im Gesamtkollektiv. Niedrigere r-Werte als im Gesamtkollektiv zeigten sich für die Korrelation der Diffusität mit der Gehstrecke, bei hoher Signifikanz.

Wie schon in den anderen Untergruppen zeigte sich bei der Korrelation von Schüben und Therapiewechseln keine statistisch signifikante Korrelation, mit Ausnahme der Korrelation der Balkenläsionen mit der Anzahl der Schübe.

4.1.4.6 Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie

In dieser Untergruppe wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten MRT zwischen 17 und 55 Jahre alt waren, eine MS vom schubförmig-remittierenden Typ (RRMS) hatten und noch keine MS-spezifische Therapie erhalten hatten (Tabelle 4.18 und 4.19). Diese Kriterien erfüllten 41 Patienten. Angemerkt sei, dass die Kriterien dieser Untergruppe in der Summe den typischen MS-Patienten zu Beginn der Erkrankung repräsentieren. Somit stellen diese 41 Patienten die wichtigste Zielgruppe unserer Untersuchungen dar.

Bei der Betrachtung des Zielparameters EDSS zum ZP2 fiel auf, dass anders als im Gesamtkollektiv, der Großteil der entzündungsspezifischen MRT-Parameter einen prädiktiven Wert besitzen, d.h. fünf von neun Werten wiesen eine statistisch signifikante und hohe Korrelation auf, die Korrelation der Black Holes zeigte eine statistische Signifikanz von 0,05. Auf diese Werte soll nun näher eingegangen werden:

Die Korrelation der Gesamtzahl der Läsionen mit dem EDSS zum ZP2 zeigte, gemessen am Gesamtkollektiv, einen höheren r-Wert, ebenso die Korrelation der infratentoriellen Läsionen mit dem EDSS zum ZP2 (Abbildung 4.7). Die Korrelation der Diffusität mit dem EDSS zeigte im Verlauf steigende r-Werte. Anders als im Gesamtkollektiv zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen bei der Auswertung der periventriculären Läsionen mit dem EDSS zum ZP2 (Abbildung 4.8), sowie der Black Holes mit dem EDSS zum ZP2. Die Auswertung der Barkhof-Kriterien erbrachte keine statistisch signifikanten Korrelationen. Die Ergebnisse der Gehstrecke zeigten, anders als im Gesamtkollektiv wenig statistisch signifikante Korrelationen. Lediglich die Korrelation der Black Holes mit der Gehstrecke zum ZP2 zeigte einen statistisch signifikanten r-Wert. Die Auswertung der Anzahl der Schübe zeigte keine statistisch signifikante Korrelation innerhalb dieser Untergruppe. Bei der Korrelation der Barkhof Kriterien mit dem Therapiewechsel ergab sich ein signifikanter r-Wert, weitere

statistisch signifikante Korrelationen ergaben sich bei der Auswertung des Therapiewechsels nicht.

Die Korrelation der Diffusität mit dem EDSS zum ZP1 und ZP2, als aussagekräftiger Verlaufswert innerhalb dieser Untergruppe, ist in den Abbildungen 4.9 und 4.10 dargestellt.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	0,19 (n=41)	0,23 (n=41)	0,44 (n=24)	-0,11 (n=41)	-0,26 (n=41)	-0,26 (n=24)	-0,03 (n=40)	-0,12 (n=41)
Periventriculär	0,22 (n=41)	0,27 (n=41)	0,50 (n=24)	-0,07 (n=41)	-0,25 (n=41)	-0,28 (n=24)	-0,01 (n=40)	-0,15 (n=41)
Subcortical	0,17 (n=41)	0,10 (n=41)	0,19 (n=24)	-0,10 (n=41)	-0,18 (n=41)	-0,22 (n=24)	-0,05 (n=40)	-0,01 (n=41)
Infratentoriell	0,13 (n=41)	0,20 (n=41)	0,49 (n=24)	-0,03 (n=41)	-0,07 (n=41)	-0,31 (n=24)	-0,03 (n=40)	-0,02 (n=41)
Balkenläsionen	0,12 (n=41)	0,05 (n=41)	0,41 (n=23)	-0,16 (n=41)	-0,15 (n=41)	-0,16 (n=24)	-0,25 (n=39)	-0,07 (n=40)
GD-Läsionen	0,11 (n=30)	0,15 (n=30)	0,34 (n=16)	-0,28 (n=30)	-0,01 (n=30)	-0,23 (n=16)	-0,00 (n=28)	-0,12 (n=30)
Black Holes	0,27 (n=41)	0,23 (n=41)	0,42 (n=24)	-0,01 (n=41)	-0,16 (n=41)	-0,46 (n=24)	-0,02 (n=40)	-0,05 (n=41)
Diffusität	0,32 (n=41)	0,44 (n=41)	0,68 (n=24)	-0,25 (n=41)	-0,30 (n=41)	-0,37 (n=24)	-0,22 (n=40)	-0,11 (n=41)
Barkhof erfüllt	0,08 (n=41)	0,06 (n=41)	0,09 (n=24)	-0,12 (n=41)	-0,12 (n=41)	-0,14 (n=24)	-0,26 (n=40)	-0,32 (n=41)

Tabelle 4.18 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparemtern für Patienten mit RRMS, im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
Gesamtzahl Läsionen	p=0,22	p=0,14	p<0,05	p=0,51	p=0,09	p=0,22	p=0,87	p=0,45
Periventriculär	p=0,16	p=0,08	p<0,05	p=0,66	p=0,10	p=0,18	p=0,95	p=0,35
Subcortical	p=0,29	p=0,52	p=0,38	p=0,54	p=0,25	p=0,29	p=0,77	p=0,96
Infratentoriell	p=0,42	p=0,21	p<0,05	p=0,85	p=0,66	p=0,14	p=0,84	p=0,92
Balkenläsionen	p=0,44	p=0,31	p=0,05	p=0,14	p=0,35	p=0,46	p=0,12	p=0,68
GD-Läsionen	p=0,57	p=0,43	p=0,20	p=0,12	p=0,95	p=0,37	p=0,98	p=0,53
Black Holes	p=0,08	p=0,13	p<0,05	p=0,96	p=0,31	p<0,05	p=0,92	p=0,75
Diffusität	p<0,05	p<0,01	p<0,001	p=0,11	p=0,05	p=0,07	p=0,17	p=0,48
Barkhof erfüllt	p=0,61	p=0,72	p=0,66	p=0,47	p=0,43	p=0,50	p=0,10	p<0,05

Tabelle 4.19 Signifikanz der in Tabelle 4.18 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte $< 0,05$ sind fett hervorgehoben.

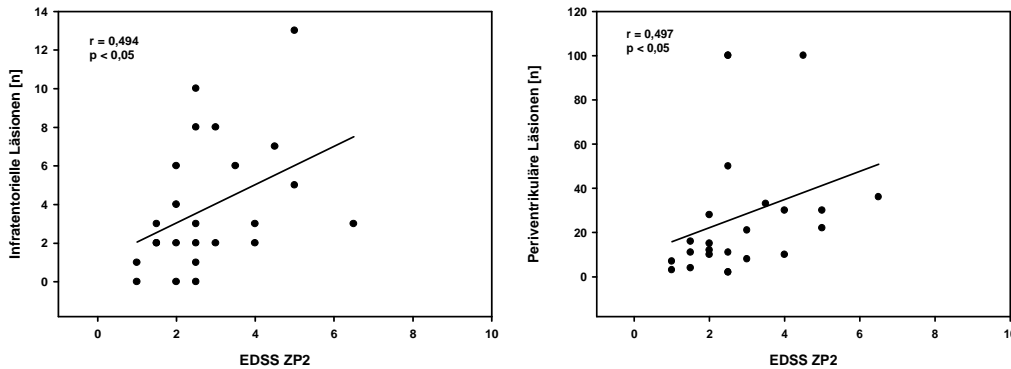


Abbildung 4.7 und 4.8 Korrelation der infratentoriellen Läsionen bzw. periventrikulären Läsionen zum ZP 0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP2 (x-Achse) für Patienten mit RRMS, im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie. Für die Korrelationen nach Spearman sind jeweils r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

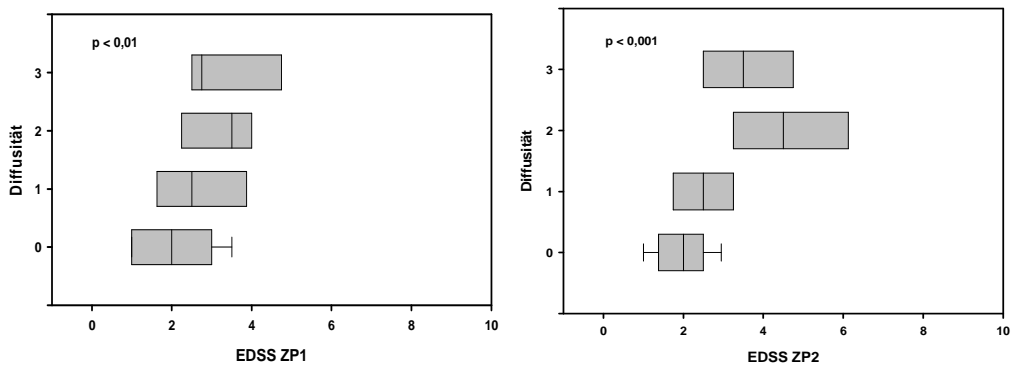


Abbildung 4.9 und 4.10 Korrelation der Diffusität zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse) für Patienten mit RRMS, im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie. Für die Korrelationen nach Spearman ist die Signifikanz (p) angegeben. Die senkrechte Linie innerhalb der Box markiert den Median, die Whisker (horizontale Linien außerhalb der Box) reichen bis zum kleinsten bzw. größten Wert aus den Daten.

4.2 Atrophieparameter

Bei dieser Auswertung wurden atrophiespezifische MRT-Parameter mit klinischen Basis- und Verlaufsdaten verglichen. Hierzu wurden verschiedene Atrophieparameter des ZNS an kernspintomographischen Bildern von MS-Patienten bestimmt und anschließend mit klinischen Parametern zu Zeitpunkt der ersten MRT, zwei Jahre und vier Jahre später korreliert. Die Auswertung der zweidimensionalen Parameter erfolgte an axialen FLAIR-Sequenzen und falls diese nicht vorhanden waren an axialen T1-gewichteten Sequenzen. Um zu überprüfen, ob sowohl FLAIR- als auch T1-Wichtung für die Bestimmung der linearen

Atrophieparameter verwendet werden können, wurden beide Wichtungen miteinander verglichen. Eine Stichprobe von 9 MS-Patienten des Ausgangskollektivs ist in Tabelle 4.20 aufgeführt. Hierbei zeigte sich für beide Atrophieparameter eine hohe Korrelation zwischen den FLAIR- und T1-gewichteten Sequenzen.

Patient #1-9	Weite 3. Ventrikel [cm]		Bicaudatio ratio	
	FLAIR	T1	FLAIR	T1
1	0,31	0,31	0,12	0,11
2	0,29	0,38	0,13	0,08
3	0,55	0,50	0,11	0,10
4	0,50	0,40	0,14	0,12
5	0,60	0,67	0,13	0,13
6	0,29	0,20	0,09	0,07
7	0,46	0,41	0,10	0,09
8	0,26	0,22	0,11	0,10
9	0,17	0,12	0,07	0,09
	r = 0,98		r = 0,88	

Tabelle 4.20 Stichprobe aus 9 MS-Patienten zur Validierung unterschiedlicher MRT-Sequenzen als Ausgangsmaterial für die Bestimmung der Weite des 3. Ventrikels und der Bicaudatio ratio. Es zeigt sich jeweils eine hohe Korrelation der 2-dimensionalen Atrophieparameter zwischen FLAIR- und T1-gewichteten MRT-Sequenzen.

4.2.1 Beschreibung der kernspintomographischen und klinischen Basisdaten

Für die Auswertung der Atrophieparameter wurden sowohl zweidimensionale Parameter (Weite des 3. Ventrikels, Bicaudatio ratio) als auch dreidimensionale Parameter (Brain parenchymal fraction) herangezogen. In die Auswertung der zweidimensionalen Parameter wurden alle 82 MS-Patienten eingeschlossen (Tabelle 4.1). Für die Auswertung der Brain parenchymal fraction (BPF) konnten 55 Patienten des Gesamtkollektivs eingeschlossen werden, bei 14 Patienten war die Qualität der axialen T2-gewichteten Bilder nicht ausreichend, um sie mit SPM zu reangulieren und zu segmentieren, bei 13 Patienten wurden keine axialen T2-Wichtungen angefertigt. Die demographischen Daten der Patienten für die Auswertung der BPF sind in Tabelle 4.21 aufgezeigt.

	Alle	RRMS	SPMS+PPMS
Patientenzahl	55	40	15
Alter (Jahre)	39,23 ± 11,45	35,36 ± 8,69	47,00 ± 12,49
Median	37	34	44
Spanne	17-71	17-55	27-71
Geschlecht (m/w)	19/36	11/29	6/9
Erkrankungsdauer (Jahre)	7,09 ± 6,65	5,65 ± 5,54	10,80 ± 7,92
EDSS	3,45 ± 2,18	2,49 ± 1,55	5,91 ± 1,59
Gehstrecke	5,82 ± 2,01	6,66 ± 1,20	3,84 ± 2,19
MS-spezifische Therapie			
Vorhanden	18/55 (32,72%)	11/40 (27,50%)	7/15 (46,66%)

Tabelle 4.21 Demographische Daten der Studienpopulation für die Auswertung der BPF zum Zeitpunkt 0. Für Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und Gehstrecke sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. EDSS und Gehstrecke sind mit Skalen abgebildet (0-10 bzw. 1-7). Für die MS-spezifische Therapie sind Anzahl und prozentualer Anteil angegeben.

Bei den Patienten betrug der mittlere EDSS 3,45 mit einer Spannbreite von 0 bis 8,5. Der mittlere Wert für die Gehstrecke betrug 300-500 m bei einer Spannbreite von 0 m bis > 500 m. Aufgeschlüsselt nach den Erkrankungsformen der MS war der mittlere Wert für den klinischen EDSS bei Patienten mit RRMS wesentlich niedriger als bei Patienten mit SPMS und PPMS. Die Gehstrecke innerhalb der RRMS-Gruppe lag deutlich höher als in der SPMS+PPMS-Gruppe.

Des Weiteren wurde ermittelt, ob bei den Patienten vor Anfertigung der ersten MRT (ZP0) eine MS-spezifische Therapie erfolgt war. Bei Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform erfolgte wesentlich häufiger eine MS-spezifische Therapie vor Anfertigung der ersten MRT als bei Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf.

Zur Erfassung des Atrophieausmaßes zum Studieneinschluss wurden die Weite des 3. Ventrikels (W3V), die Bicaudatio Ratio (BCR) und die BPF für das Gesamtkollektiv, für die RRMS-, und SPMS+PPMS-Gruppe bestimmt (Tabelle 4.22).

	Alle	RRMS	SPMS+PPMS
BPF	0,80 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,78 ± 0,04
Spanne	0,73 – 0,85	0,74 – 0,87	0,73 – 0,81
W3V (cm)	0,52 ± 0,29	0,45 ± 0,22	0,68 ± 0,36
Spanne	0,21 – 1,62	0,17 – 1,27	0,31 – 1,73
BCR (cm)	0,12 ± 0,04	0,11 ± 0,03	0,13 ± 0,05
Spanne	0,05 – 0,24	0,04 – 0,22	0,07 – 0,26

Tabelle 4.22 Atrophieparameter zum Studienbeginn (ZP0). Für die Parameter sind jeweils Mittelwert, Standardabweichung und Spanne angegeben.

Beim Vergleich der Untergruppen zeigt sich bei den Patienten mit chronisch progredienter MS eine niedrigere BPF als bei den Patienten mit RRMS. Auch die zweidimensionalen Atrophieparameter zeigten bei den Patienten mit chronisch progredientem Verlauf ein höheres Ausmaß an atrophischen Veränderungen an als bei den RRMS-Patienten.

4.2.2 Beschreibung der klinischen Verlaufsdaten

Wie schon bei der Auswertung der entzündungsspezifischen MRT-Parameter wurde auch hier der EDSS, sowie die Gehstrecke zum Zeitpunkt 0, 1 und 2 erhoben. Die klinischen Daten der Patienten zum ZP 0, 1 und 2 für die Auswertung der BPF sind in Tabelle 4.23 aufgelistet.

	Alle			RRMS			SPMS+PPMS		
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2
Patientenzahl	55	55	34	40	40	24	15	15	10
EDSS	3,40 ± 2,22	3,81 ± 2,22	4,35 ± 2,21	2,55 ± 1,62	2,80 ± 1,61	3,64 ± 1,65	5,91 ± 1,66	6,72 ± 1,32	6,90 ± 1,15
Gehstrecke	5,78 ± 2,00	5,63 ± 2,14	5,35 ± 2,20	6,63 ± 1,22	6,00 ± 1,13	5,72 ± 1,32	3,82 ± 2,20	3,54 ± 2,10	2,92 ± 2,00

Tabelle 4.23 Klinische Verlaufparameter zum Studienbeginn (ZP0), nach 2 Jahren (ZP1) und nach 4 Jahren (ZP2) für die BPF Auswertung. Für EDSS und Gehstrecke sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Zum ZP1 wurden von 55 Patienten der klinische EDSS Score sowie die Gehstrecke erhoben.

Zum ZP 2 wurde von 34 Patienten der klinische Status erhoben, bei 23 Patienten war zum ZP2 kein EDSS und keine Gehstrecke ermittelt worden. Man erkennt anhand der klinischen Werte im Verlauf von 4 Jahren eine Verschlechterung des klinischen Zustands der Patienten.

Aufgeschlüsselt nach den Erkrankungsformen der MS zeigt sich für Patienten mit SPMS und PPMS im Vergleich zur RRMS-Gruppe ein deutlich höherer mittlerer Wert für den EDSS im Verlauf. Der mittlere Wert für die Gehstrecke im Verlauf war in der RRMS-Gruppe deutlich höher als in der SPMS+PPMS-Gruppe.

Als weiterer klinischer Parameter wurde auch hier die Anzahl der Schübe, sowie die Anzahl der Therapiewechsel im Zeitraum zwischen der Aufnahme der ersten MRT (ZP0) und Beendigung der Studie am 15.08.2006 gezählt. Des Weiteren wurden die Schubrate pro Jahr und die Therapiewechsel pro Jahr für denselben Zeitraum berechnet. Die Daten für die Auswertung der zweidimensionalen Parameter sind in Tabelle 4.5, für das Patientenkollektiv der BPF-Auswertung in Tabelle 4.24 dargestellt.

Erwartungsgemäß war die absolute Schubrate bei Patienten mit remittierender MS höher als bei Patienten mit chronisch progredientem Verlauf. Ebenso verhielt es sich mit der Schubrate pro Jahr. Überraschenderweise wechselten Patienten mit chronisch progredientem Verlaufstyp die Therapie etwas häufiger als Patienten mit remittierendem Verlaufstyp wohingegen sich die Therapiewechsel pro Jahr nicht unterschieden.

Der Anteil an Patienten ohne Schübe im oben genannten Zeitraum war bei Patienten mit remittierender Verlaufsform deutlich geringer als bei Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform. Ebenso war der Anteil an Patienten, die im selben Zeitraum keinen Therapiewechsel hatten in der RRMS-Gruppe deutlich niedriger als in der SPMS+PPMS-Gruppe.

	Alle	RRMS	SPMS+PPMS
Anzahl Schübe	3,22 ± 3,12	3,32 ± 3,22	2,89 ± 3,00
Schubrate/Jahr	0,60 ± 0,81	0,62 ± 0,80	0,42 ± 0,61
Schubfreie Patienten			
Vorhanden	8/55 (14,54%)	3/40 (7,50%)	5/15 (33,33%)
Anzahl Therapiewechsel	1,94 ± 1,42	1,83 ± 1,20	2,33 ± 1,92
Therapiewechsel/Jahr	0,40 ± 0,26	0,41 ± 0,33	0,40 ± 0,31
Patienten ohne Therapiewechsel			
Vorhanden	7/55 (12,72%)	3/40 (7,50%)	4/15 (26,66%)

Tabelle 4.24 Schubrate und Therapiewechsel zwischen ZP0 und Beendigung der Studie am 15.08.2006 für die BPF-Auswertung. Angegeben ist jeweils die absolute Anzahl während des Beobachtungszeitraums und die Anzahl bezogen auf 1 Jahr. Für alle Parameter sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Außerdem sind jeweils die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten ohne Schübe bzw. Therapiewechsel im oben genannten Zeitraum angegeben.

4.2.3 Auswertung der Atrophieparameter im Gesamtkollektiv

Für die Auswertung wurden nun die Atrophieparameter (BPF, BCR, W3V) mit den klinischen Parametern (EDSS, Gehstrecke, Schubrate und Therapiewechsel) korreliert (Tabelle 4.25 und 4.26). Das Ziel war hierbei festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hirnatrophie zum Studienbeginn und dem klinischen Status im Verlauf gegeben ist.

Generell zeigte sich eine hohe und statistisch hochsignifikante Korrelation aller untersuchten Atrophieparameter mit dem EDSS zum ZP0, nach 2 und nach 4 Jahren.

Hohe r-Werte zeigten sich in der Korrelation der BPF mit dem EDSS zu ZP1 und ZP2 (Abbildungen 4.11 und 4.12). Bei der Korrelation der BCR mit dem EDSS ließ sich ein steigender r-Wert im Verlauf erkennen (Abbildung 4.13 und 4.14). Die Korrelation der W3V mit dem EDSS zum ZP1 und ZP2 zeigte einen signifikanten Vorhersagewert (Abbildungen 4.15 und 4.16).

Die Korrelation aller Atrophieparameter mit der Gehstrecke erbrachte zum ZP0 hohe und statistisch hochsignifikante Ergebnisse. Die Korrelation der BPF und der W3V mit der Gehstrecke zum ZP1 erbrachte ebenso signifikante r-Werte. Bei der Auswertung der Atrophieparameter mit der Gehstrecke zum ZP2 erbrachte lediglich die Korrelation der BPF einen signifikanten r-Wert. Bei der Korrelation der BPF mit der Gehstrecke war der r-Wert

zum ZP2 am höchsten. Die r-Werte für die Korrelation der W3V und der BCR mit der Gehstrecke zeigten im Verlauf eine kontinuierliche Abnahme.

Die Korrelation der Atrophieparameter mit der Anzahl der Schübe erbrachte keine signifikanten Werte. Bei der Korrelation von W3V und BCR mit Therapiewechseln ergaben sich signifikante, jedoch geringe r-Werte. Außerdem wurden die Atrophieparameter mit der Schubrate pro Jahr bzw. dem Therapiewechsel pro Jahr korreliert. Hierbei zeigten sich vergleichbare Werte wie bei der Korrelation mit der Anzahl der Schübe bzw. der Therapiewechsel. So erbrachte die Korrelation der BPF mit der Schubrate pro Jahr keine signifikante Korrelation, ebenso wenig die Korrelation der W3V bzw. BCR mit der Anzahl der Schübe. Die Korrelation von W3V und BCR mit Therapiewechseln pro Jahr erbrachte signifikante Werte mit geringen r-Werten ($r = -0,20$, $p < 0,05$ für die W3V; $r = -0,24$, $p < 0,05$ für die BCR).

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	-0,45 (n=55)	-0,49 (n=55)	-0,42 (n=34)	0,44 (n=55)	0,40 (n=55)	0,46 (n=34)	0,07 (n=47)	-0,03 (n=54)
W3V	0,44 (n=82)	0,40 (n=82)	0,48 (n=46)	-0,40 (n=82)	-0,35 (n=82)	-0,28 (n=46)	-0,20 (n=69)	-0,26 (n=81)
BCR	0,36 (n=82)	0,42 (n=82)	0,43 (n=46)	-0,35 (n=82)	-0,20 (n=82)	-0,09 (n=46)	-0,17 (n=69)	-0,24 (n=81)

Tabelle 4.25 Korrelation der Atrophieparameter für das Gesamtkollektiv zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemern zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Eine Alterskorrektur wurde nicht durchgeführt.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	p<0,001	p<0,005	p<0,05	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p=0,62	p=0,85
W3V	p<0,001	p<0,001	p<0,005	p<0,001	p<0,01	p=0,06	p=0,90	p<0,05
BCR	p<0,001	p<0,005	p<0,005	p<0,01	p=0,07	p=0,55	p=0,17	p<0,05

Tabelle 4.26 Signifikanz der in Tabelle 4.25 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte $< 0,05$ sind fett hervorgehoben.

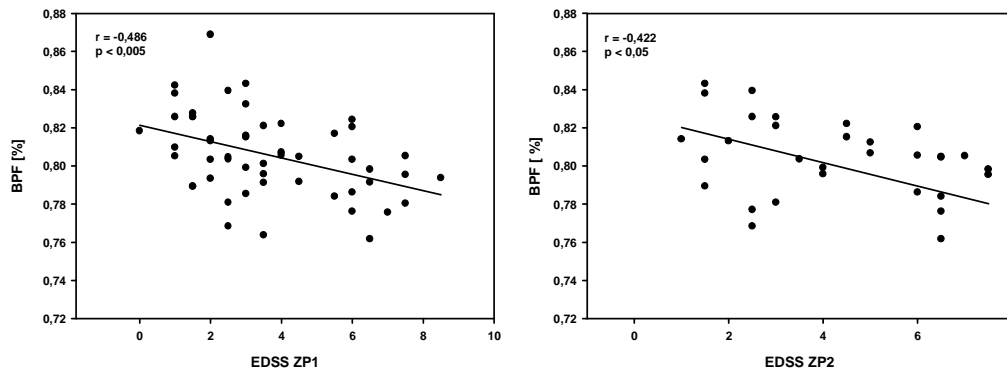


Abbildung 4.11 und 4.12 Korrelation der BPF zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman sind jeweils r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

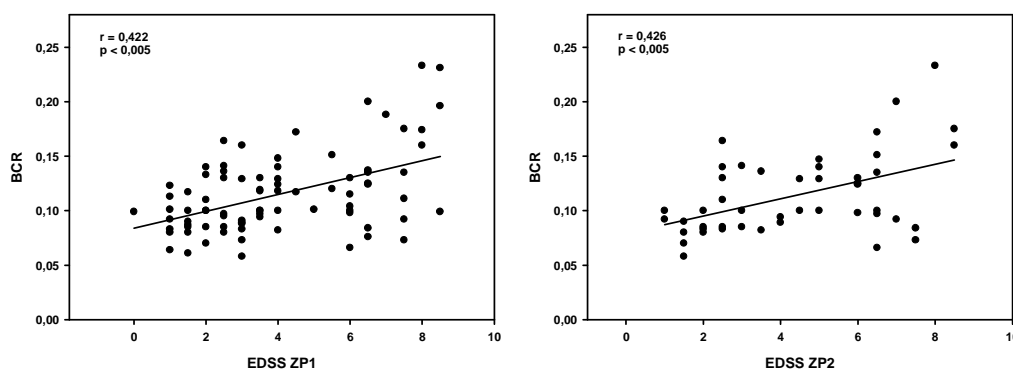


Abbildung 4.13 und 4.14 Korrelation der BCR zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman sind jeweils r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

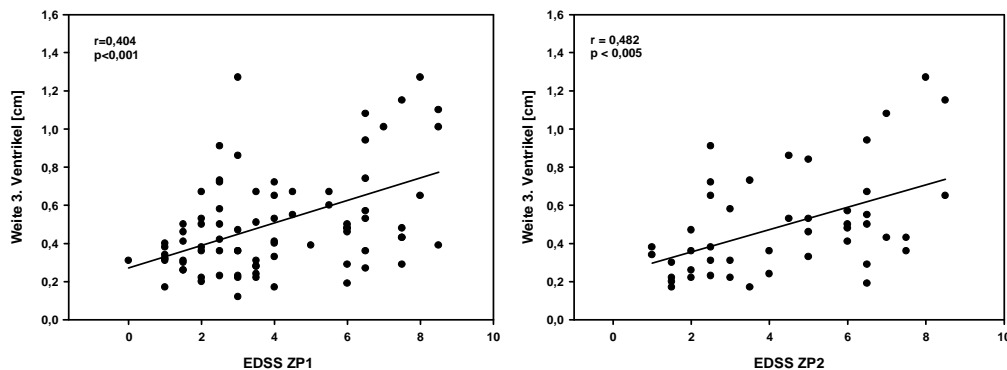


Abbildung 4.15 und 4.16 Korrelation der Weite des 3. Ventrikels zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman sind jeweils r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

4.2.4 Auswertung der Atrophieparameter in den Untergruppen

Wie schon für die entzündungsspezifischen Parameter beschrieben, wurde auch für die Atrophieparameter das Patientenkollektiv nach unterschiedlichen Kriterien unterteilt. Auf die entstanden Untergruppen soll im Weiteren näher eingegangen werden.

4.2.4.1 Patienten mit schubförmig-remittierender-MS (RRMS)

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 4.27 und 4.28 dargestellt.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	-0,24 (n=40)	-0,30 (n=40)	-0,10 (n=24)	0,07 (n=40)	0,14 (n=40)	0,13 (n=24)	0,06 (n=40)	0,04 (n=38)
W3V	0,23 (n=58)	0,21 (n=58)	0,24 (n=31)	-0,15 (n=58)	-0,14 (n=58)	-0,04 (n=31)	-0,07 (n=53)	-0,18 (n=55)
BCR	0,06 (n=58)	0,35 (n=58)	0,38 (n=31)	-0,04 (n=58)	-0,23 (n=58)	-0,13 (n=31)	0,00 (n=53)	-0,19 (n=55)

Tabelle 4.27 Korrelation der Atrophieparameter für die RRMS-Untergruppe zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemern zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Eine Alterskorrektur erfolgte nicht.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	p=0,13	p=0,07	p=0,64	p=0,66	p=0,40	p=0,55	p=0,73	p=0,82
W3V	p=0,08	p=0,21	p=0,18	p=0,25	p=0,32	p=0,82	p=0,62	p=0,18
BCR	p=0,64	p<0,01	p<0,05	p=0,74	p=0,09	p=0,45	p=0,99	p=0,16

Tabelle 4.28 Signifikanz der in Tabelle 4.27 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte $< 0,05$ sind fett hervorgehoben.

Für die Korrelation der BPF mit dem EDSS und der Gehstrecke ergaben sich keine signifikanten r-Werte. Ebenso verhielt es sich mit der Korrelation der W3V mit dem EDSS und der Gehstrecke. Die Korrelation der BCR mit dem EDSS zeigte wie schon im Gesamtkollektiv signifikante r-Werte im Verlauf. Die r-Werte für die Korrelation der W3V und der BCR mit der Gehstrecke waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die Auswertung der Atrophieparameter mit der Anzahl der Schübe und der Therapiewechsel zeigte keine signifikanten Korrelationen.

4.2.4.2 Patienten mit primär-progredienter-MS (PPMS) und sekundär-progredienter-MS (SPMS)

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 4.29 und 4.30 dargestellt.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	-0,59 (n=15)	-0,32 (n=15)	-0,45 (n=10)	0,69 (n=15)	0,44 (n=15)	0,46 (n=10)	0,16 (n=7)	0,04 (n=16)
W3V	0,40 (n=24)	-0,02 (n=24)	-0,32 (n=14)	-0,40 (n=24)	-0,05 (n=24)	0,32 (n=14)	-0,36 (n=14)	-0,33 (n=25)
BCR	0,41 (n=24)	-0,04 (n=24)	-0,21 (n=14)	-0,38 (n=24)	0,02 (n=24)	0,29 (n=14)	-0,44 (n=14)	-0,34 (n=25)

Tabelle 4.29 Korrelation der Atrophieparameter für die SPMS+PPMS-Untergruppe zum ZP 0 mit den klinischen Verlaufsparemern zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Eine Alterskorrektur erfolgte nicht.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	p<0,05	p=0,25	p=0,17	p<0,01	p=0,08	p=0,12	p=0,74	p=0,89
W3V	p<0,05	p=0,94	p=0,26	p=0,05	p=0,81	p=0,28	p=0,21	p=0,11
BCR	p<0,05	p=0,86	p=0,47	p=0,05	p=0,93	p=0,31	p=0,12	p=0,10

Tabelle 4.30 Signifikanz der in Tabelle 4.29 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

Signifikante r-Werte ergaben sich bei dieser Auswertung für die Korrelationen aller Atrophieparameter mit dem EDSS und der Gehstrecke im Querschnitt, jedoch ergab keiner der untersuchten Parameter eine statistisch signifikante Korrelation nach 2 und 4 Jahren. Die übrigen Zielparameter, Anzahl der Schübe und Therapiewechsel, erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

4.2.4.3 Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren

Die Ergebnisse dieser Untergruppe sind in Tabelle 4.31 und 4.32 aufgezeigt.

Für die Auswertung der BPF mit dem EDSS ergaben sich für alle Atrophieparameter zu allen Zeitpunkten signifikante Korrelationen. Die höchsten r-Werte zeigten sich für die BPF und die BCR zum ZP1 und für die W3V zu ZP2. Die Korrelation der BPF mit der Gehstrecke erbrachte signifikante Korrelationen für alle Zeitpunkte. Die Auswertung der W3V erbrachte für die Gehstrecke zum ZP0 und ZP1 signifikante Werte, auch die Korrelation der BCR mit der Gehstrecke zum ZP1 zeigte einen signifikanten Wert. Wie schon im Gesamtkollektiv erbrachte die Korrelation der W3V und der BCR mit der Gehstrecke zum ZP2 keine

signifikanten Werte. Schließlich zeigte die Korrelation der W3V mit Therapiewechseln einen signifikanten Wert.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	-0,40 (n=52)	-0,46 (n=52)	-0,35 (n=31)	0,39 (n=52)	0,31 (n=52)	0,39 (n=31)	0,06 (n=45)	-0,14 (n=51)
W3V	0,41 (n=79)	0,39 (n=79)	0,45 (n=43)	-0,37 (n=79)	-0,38 (n=79)	-0,23 (n=43)	-0,20 (n=67)	-0,24 (n=78)
BCR	0,33 (n=79)	0,40 (n=79)	0,38 (n=43)	-0,31 (n=79)	-0,35 (n=79)	±0,00 (n=43)	-0,16 (n=67)	-0,22 (n=78)

Tabelle 4.31 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten zwischen 17 und 55 Jahren zum ZP 0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer ±0,30 sind fett hervorgehoben. Eine Alterskorrektur erfolgte nicht.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	p<0,01	p<0,001	p=0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p=0,69	p=0,33
W3V	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p=0,13	p=0,10	p<0,05
BCR	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p=0,97	p=0,19	p=0,06

Tabelle 4.32 Signifikanz der in Tabelle 4.31 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

4.2.4.4 Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre

Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 4.33 und 4.34 dargestellt.

In dieser Untergruppe ergaben die Korrelationen der Atrophieparameter mit dem EDSS und der Gehstrecke keine signifikanten Ergebnisse. Die Korrelation der W3V mit Therapiewechseln erbrachte einen signifikanten r-Wert. Die übrigen Korrelationen mit der Anzahl der Schübe und Therapiewechseln zeigten keine Signifikanz.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	-0,01 (n=13)	-0,09 (n=13)	-0,20 (n=08)	-----	-0,08 (n=13)	-0,22 (n=08)	0,26 (n=13)	0,19 (n=12)
W3V	-0,23 (n=17)	-0,25 (n=17)	0,06 (n=10)	-----	-0,17 (n=17)	0,15 (n=10)	-0,28 (n=15)	-0,51 (n=16)
BCR	0,01 (n=17)	-0,06 (n=17)	0,40 (n=10)	-----	-0,33 (n=17)	-0,15 (n=10)	-0,19 (n=15)	-0,20 (n=16)

Tabelle 4.33 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten mit einer Erkrankungsdauer <2Jahre zum ZP 0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer ±0,30 sind fett hervorgehoben. Eine Alterskorrektur erfolgte nicht. Alle Patienten hatten eine uneingeschränkte Gehfähigkeit zum ZP0, sodass für diesen Zeitpunkt keine Korrelationen durchgeführt werden konnten. Dies ist mit „-----“, gekennzeichnet.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	p=0,96	p=0,75	p=0,62	-----	P=0,79	p=0,48	p=0,39	p=0,56
W3V	p=0,38	p=0,33	p=0,84	-----	P=0,51	p=0,59	p=0,31	p<0,05
BCR	p=0,97	p=0,81	p=0,24	-----	P=0,20	p=0,60	p=0,49	p=0,45

Tabelle 4.34 Signifikanz der in Tabelle 4.33 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben. Alle Patienten hatten eine uneingeschränkte Gehfähigkeit zum ZP0, sodass für diesen Zeitpunkt keine Korrelationen durchgeführt werden konnten. Dieses ist mit „-----“, gekennzeichnet.

4.2.4.5 Patienten ohne Therapie

Die Ergebnisse dieser Untergruppe sind in Tabelle 4.35 und 4.36 dargestellt.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	-0,39 (n=37)	-0,49 (n=37)	-0,51 (n=24)	0,47 (n=37)	0,39 (n=37)	0,22 (n=24)	0,07 (n=34)	-0,03 (n=37)
W3V	0,41 (n=57)	0,43 (n=57)	0,51 (n=34)	-0,38 (n=57)	-0,43 (n=57)	-0,44 (n=34)	-0,20 (n=51)	-0,27 (n=57)
BCR	0,26 (n=57)	0,30 (n=57)	0,32 (n=34)	-0,22 (n=57)	-0,26 (n=57)	-0,25 (n=34)	-0,19 (n=51)	-0,27 (n=57)

Tabelle 4.35 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten mit einer Erkrankungsdauer <2Jahre zum ZP 0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP 0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-linearen Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Eine Alterskorrektur erfolgte nicht.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	p<0,05	p<0,01	p=0,01	p<0,01	p<0,01	P=0,22	p=0,70	p=0,87
W3V	p=0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,001	P<0,05	p=0,15	p<0,05
BCR	p<0,05	p<0,05	p=0,06	p=0,099	p<0,05	P=0,18	p=0,18	p<0,05

Tabelle 4.36 Signifikanz der in Tabelle 4.35 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

Die Korrelation der Atrophieparameter mit dem EDSS zeigte signifikante, im Verlauf kontinuierlich ansteigende r-Werte. Lediglich die Korrelation der BCR mit dem EDSS zum ZP2 zeigte keine Signifikanz. Die Korrelation der BPF mit der Gehstrecke zeigte im Verlauf abnehmende r-Werte bei signifikanten Werten zum ZP0 und ZP1. Die Auswertung der W3V mit der Gehstrecke zeigte kontinuierlich steigende, signifikante r-Werte. Die Korrelation der BCR mit der Gehstrecke ergab einen signifikanten Wert zum ZP1. Die Korrelation der Atrophieparameter mit der Anzahl der Schübe ergab keine signifikanten r-Werte. Die Korrelation von W3V und BCR mit Therapiewechseln ergab, wie schon im Gesamtkollektiv signifikante r-Werte.

4.2.4.6 Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 4.37 und 4.38 dargestellt.

Korrelation (r)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	-0,09 (n=28)	-0,35 (n=28)	-0,30 (n=17)	0,20 (n=28)	0,12 (n=28)	0,11 (n=17)	0,09 (n=24)	-0,05 (n=25)
W3V	0,20 (n=41)	0,31 (n=41)	0,41 (n=24)	-0,11 (n=41)	-0,32 (n=41)	-0,26 (n=24)	-0,08 (n=40)	-0,31 (n=41)
BCR	0,10 (n=41)	0,30 (n=41)	0,46 (n=24)	-0,13 (n=41)	-0,34 (n=41)	-0,27 (n=24)	-0,05 (n=40)	-0,18 (n=41)

Tabelle 4.37 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten mit RRMS, im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie zum ZP 0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP0, 1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für lineare Parameter (Schubrate und Therapiewechsel) wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für nicht-lineare Parameter (EDSS und Gehstrecke) wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Eine Alterskorrektur erfolgte nicht.

Signifikanz (p)	EDSS			Gehstrecke			Schübe	Therapiewechsel
	ZP0	ZP1	ZP2	ZP0	ZP1	ZP2		
BPF	p=0,65	p=0,06	p=0,23	p=0,31	p=0,54	p=0,66	p=0,70	p=0,52
W3V	p=0,22	p<0,05	p<0,05	p=0,5	p<0,05	p=0,22	p=0,63	p<0,05
BCR	p=0,52	p=0,05	p<0,05	p=0,42	p<0,05	p=0,20	p=0,74	p=0,27

Tabelle 4.38 Signifikanz der in Tabelle 4.37 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte $<0,05$ sind fett hervorgehoben.

Für die Korrelation der BPF mit dem EDSS und der Gehstrecke ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante r-Werte, jedoch zeigte die Korrelation der BPF mit dem EDSS zu ZP1 einen hohen r-Wert (-0,35) bei annähernder Signifikanz. Für die Korrelation aller zweidimensionalen Parameter mit dem EDSS nach zwei und vier Jahren und mit der Gehstrecke nach zwei Jahren ergaben sich signifikante Werte. Bei der Auswertung der Atrophieparameter mit der Anzahl der Schübe und Therapiewechseln ergaben sich keine signifikanten Korrelationen, mit Ausnahme der Korrelation der W3V mit dem Therapiewechsel.

4.3 Klinische Basiswerte

Um zu überprüfen, ob anhand der klinischen Basiswerte zum ZP0 (EDSS, Gehstrecke, Geschlecht, Alter, MS-Verlaufstyp, Erkrankungsdauer) eine Vorhersage bezüglich des weiteren klinischen Verlaufs getroffen werden kann, wurden die Basiswerte zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsdaten (EDSS ZP1 und ZP2, Gehstrecke ZP1 und ZP2) korreliert. Die klinischen Basiswerte sind in Tabelle 4.1 gezeigt.

4.3.1 Auswertung der klinischen Basiswerte im Gesamtkollektiv

Für diese Auswertung wurden die klinischen Basiswerte aller 82 MS-Patienten zum ZP0 mit dem EDSS und der Gehstrecke im Verlauf korreliert.

Zunächst wurde der EDSS bzw. die Gehstrecke zum ZP0 jeweils mit dem EDSS bzw. der Gehstrecke zum ZP1 und ZP2 verglichen. Für den EDSS zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 2 ($r = 0,87$) bzw. 4 ($r = 0,68$) Jahren (Abbildungen 4.17 und 4.18).

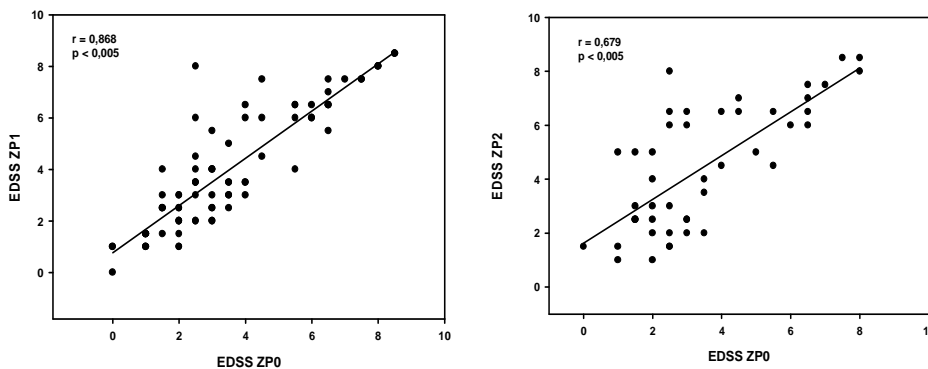


Abbildung 4.17 und 4.18 Korrelation des EDSS zum ZP0 (x-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (y-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman sind jeweils r-Wert und Signifikanz (p) angegeben.

Im Vergleich zur Ausgangsgehstrecke ergab sich für die Gehstrecke im Verlauf sowohl zum ZP1 ($r = 0,76$; $p < 0,005$) wie zum ZP2 ($r = 0,69$; $p < 0,005$) ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 4.39 und 4.40 dargestellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass alle Parameter, mit Ausnahme des Geschlechts einen prädiktiven Wert bezüglich dem EDSS und der Gehstrecke zum ZP0, ZP1 und ZP2 aufweisen. Eine hohe Korrelation zeigte sich zwischen EDSS zum ZP0 und Gehstrecke im Verlauf (Abbildung 4.19 und 4.20). Die Gehstrecke als klinischer Basiswert zeigte ebenfalls hohe r-Werte bei der Korrelation mit dem EDSS und der Gehstrecke im Verlauf. Das Alter als klinischer Basiswert erbrachte steigende r-Werte im Verlauf, sowohl für die Korrelation mit dem EDSS als auch der Gehstrecke zum ZP1 und ZP2. Einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich dem klinischen Verlauf zeigte die Korrelation von MS-Verlaufstyp mit EDSS und Gehstrecke zum ZP1 und ZP2 (Abbildung 4.21-4.24). Die Erkrankungsdauer zeigte hohe r-Werte für die Korrelation mit dem EDSS und der Gehstrecke im Verlauf.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		0,87 (n=82)	0,68 (n=46)	-0,79 (n=82)	-0,76 (n=82)	-0,68 (n=46)
Gehstrecke	-0,79 (n=82)	-0,73 (n=82)	-0,60 (n=46)		0,76 (n=82)	0,69 (n=46)
Geschlecht	0,05 (n=82)	0,08 (n=82)	0,01 (n=46)	0,01 (n=82)	-0,04 (n=82)	0,02 (n=46)
Alter	0,53 (n=82)	0,45 (n=82)	0,50 (n=46)	-0,45 (n=82)	-0,33 (n=82)	-0,44 (n=46)
Verlaufstyp	0,69 (n=82)	0,71 (n=82)	0,71 (n=46)	-0,76 (n=82)	-0,78 (n=82)	-0,71 (n=46)
Erkrankungsdauer	0,49 (n=82)	0,52 (n=82)	0,53 (n=46)	-0,42 (n=82)	-0,42 (n=82)	-0,37 (n=46)

Tabelle 4.39 Korrelation der klinischen Basiswerte für das Gesamtkollektiv ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für alle Korrelationen wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Gehstrecke	p<0,001	p<0,001	p<0,001		p<0,001	p<0,001
Geschlecht	p=0,67	p=0,50	p=0,95	p=0,93	p=0,74	p=0,90
Alter	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,005	p<0,001
Verlaufstyp	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Erkrankungsdauer	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,005

Tabelle 4.40 Signifikanz der in Tabelle 4.39 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

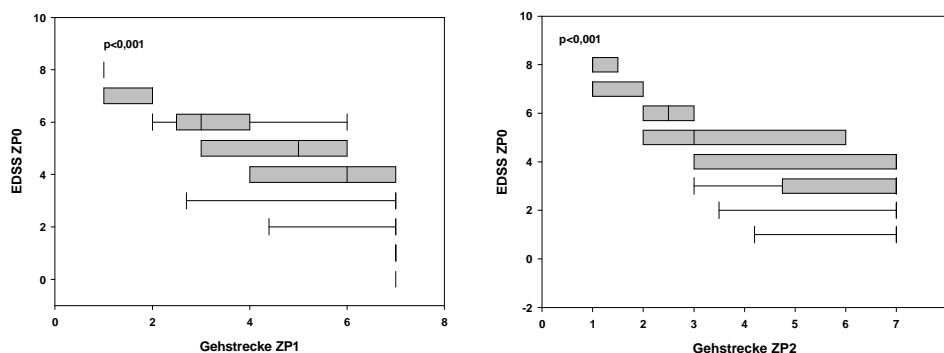


Abbildung 4.19 und 4.20 Korrelation der Gehstrecke zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse) mit dem EDSS zum ZP0 (y-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman ist die Signifikanz (p) angegeben. Die senkrechte Linie innerhalb der Box markiert den Median, die Whisker (horizontale Linien außerhalb der Box) reichen bis zum kleinsten bzw. größten Wert aus den Daten.

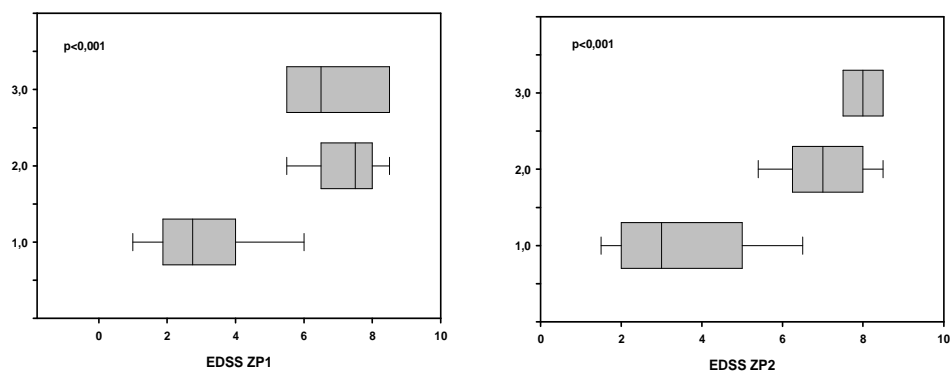


Abbildung 4.21 und 4.22 Korrelation des Verlaufstyps zum ZP0 (y-Achse) mit dem EDSS zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman ist die Signifikanz (p) angegeben. Die senkrechte Linie innerhalb der Box markiert den Median, die Whisker (horizontale Linien außerhalb der Box) reichen bis zum kleinsten bzw. größten Wert aus den Daten.

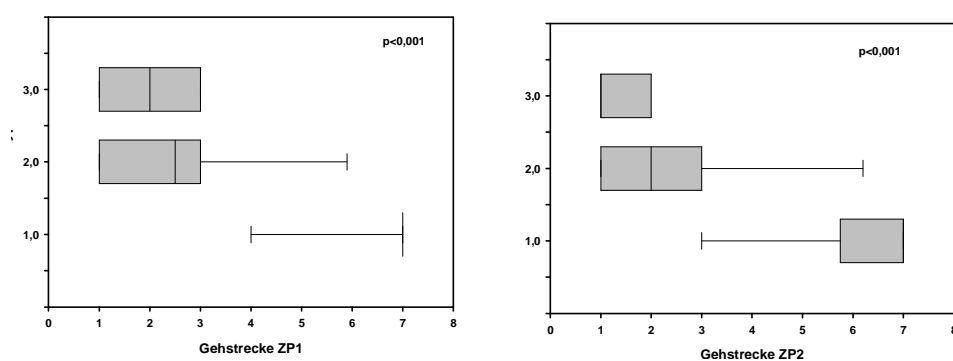


Abbildung 4.23 und 4.24 Korrelation des Verlaufstyps zum ZP0 (y-Achse) mit der Gehstrecke zum ZP1 bzw. ZP2 (x-Achse). Für die Korrelationen nach Spearman ist die Signifikanz (p) angegeben. Die senkrechte Linie innerhalb der Box markiert den Median, die Whisker (horizontale Linien außerhalb der Box) reichen bis zum kleinsten bzw. größten Wert aus den Daten.

4.3.2 Auswertung der klinischen Basiswerte in den Untergruppen

Um zu überprüfen, ob der Vorhersagewert der einzelnen Basisdaten für die unterschiedlichen Verlaufsformen der MS variiert, wurden die Patienten nach ihrer MS-Verlaufsform in eine RRMS- und SPMS+PPMS-Untergruppe aufgeteilt und mit den klinischen Verlaufsdaten korreliert.

4.3.2.1 Patienten mit schubförmig-remittierender-MS (RRMS)

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 4.41 und 4.42 gezeigt.

Hier zeigte die Korrelation des EDSS zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1 einen hochsignifikanten r-Wert. Die Korrelation mit dem EDSS zum ZP2 erbrachte keine Signifikanz. Die Korrelation des EDSS zu ZP0 mit der Gehstrecke zum ZP0, ZP1 und ZP2 zeigte signifikante Werte. Die Gehstrecke als Basiswert erbrachte signifikante Korrelationen mit dem EDSS zum ZP1 und mit der Gehstrecke zum ZP1 und 2. Alter und Erkrankungsdauer korrelierten signifikant mit dem EDSS zu allen ZP.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		0,75 (n=58)	0,33 (n=31)	-0,44 (n=58)	-0,46 (n=58)	-0,32 (n=31)
Gehstrecke	-0,44 (n=58)	-0,34 (n=58)	-0,14 (n=31)		0,41 (n=58)	0,40 (n=31)
Geschlecht	0,05 (n=58)	0,09 (n=58)	-0,09 (n=31)	0,16 (n=58)	0,11 (n=58)	0,27 (n=31)
Alter	0,37 (n=58)	0,30 (n=58)	0,50 (n=31)	-0,01 (n=58)	-0,05 (n=58)	-0,23 (n=31)
Erkrankungsdauer	0,27 (n=58)	0,33 (n=58)	0,49 (n=31)	-0,07 (n=58)	-0,21 (n=58)	-0,22 (n=31)

Tabelle 4.41 Korrelation der klinischen Basiswerte für die RRMS-Untergruppe ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für alle Korrelationen wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		p<0,001	p=0,07	p<0,001	p<0,001	p<0,05
Gehstrecke	p<0,001	p<0,01	p=0,45		p<0,005	p<0,01
Geschlecht	p=0,76	p=0,52	p=0,60	p=0,93	p=0,42	p=0,08
Alter	p<0,05	p<0,05	p<0,005	p=0,21	p=0,73	p=0,13
Erkrankungsdauer	p<0,05	p<0,05	p<0,005	p=0,61	p=0,12	p=0,14

Tabelle 4.42 Signifikanz der in Tabelle 4.41 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

4.3.2.2 Patienten mit primär-progredienter-MS (PPMS) und sekundär-progredienter-MS (SPMS)

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 4.43 und 4.44 gezeigt.

Auffällig ist in dieser Untergruppe die hohe Korrelation des EDSS zum ZP0 mit der Gehstrecke zum ZP0, ZP1 und ZP2. Auch die Korrelation mit dem EDSS zum ZP1 und 2 zeigte hohe r-Werte im Vergleich zur RRMS-Untergruppe. Die Gehstrecke als Basiswert erbrachte gemessen an der RRMS-Untergruppe höhere signifikante r-Werte für die Korrelation mit dem EDSS zum ZP1 und der Gehstrecke zum ZP1 und ZP2. Die Korrelation mit dem EDSS zum ZP2 erbrachte keine Signifikanz.

Im Gegensatz zur RRMS-Untergruppe zeigten Alter und Erkrankungsdauer keine signifikanten r-Werte, mit Ausnahme der Korrelation von Alter mit dem EDSS zum ZP1.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	GehstreckeZP1	GehstreckeZP2
EDSS		0,71 (n=24)	0,55 (n=14)	-0,94 (n=24)	-0,95 (n=24)	-0,60 (n=14)
Gehstrecke	-0,94 (n=24)	-0,70 (n=24)	-0,47 (n=14)		0,60 (n=24)	0,57 (n=14)
Geschlecht	0,22 (n=24)	-0,05 (n=24)	0,22 (n=14)	-0,30 (n=24)	-0,16 (n=24)	-0,11 (n=14)
Alter	0,19 (n=24)	-0,39 (n=24)	-0,22 (n=14)	-0,19 (n=24)	-0,09 (n=24)	0,33 (n=14)
Erkrankungsdauer	0,07 (n=24)	0,19 (n=24)	0,38 (n=14)	-0,13 (n=24)	-0,25 (n=24)	-0,16 (n=14)

Tabelle 4.43 Korrelation der klinischen Basiswerte für die SPMS+PPMS-Untergruppe ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für alle Korrelationen wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		p<0,001	p<0,05	P<0,001	p<0,001	p<0,005
Gehstrecke	p<0,001	p<0,001	p=0,09		p<0,005	p<0,05
Geschlecht	p=0,33	p=0,83	p=0,44	P=0,19	p=0,45	p=0,59
Alter	p=0,40	p=0,05	p=0,44	P=0,41	p=0,65	p=0,11
Erkrankungsdauer	p=0,74	p=0,38	p=0,17	P=0,58	p=0,22	p=0,45

Tabelle 4.44 Signifikanz der in Tabelle 4.43 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

4.3.2.3 Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren

Die Korrelationen dieser Untergruppe sind in Tabelle 4.45 und 4.46 gezeigt.

Die Ergebnisse dieser Auswertung sind vergleichbar mit denen des Gesamtkollektivs. Mit Ausnahme des Geschlechts zeigen alle Basiswerte eine signifikante Korrelation mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP 1 und ZP2. Vor allem der Verlaustyp zeigt zu allen Zeitpunkten eine signifikante Korrelation, wobei diese sowohl für die EDSS als auch die Gehstrecke zum ZP1 höher ist als zum ZP2.

	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		0,87 (n=76)	0,66 (n=38)	-0,78 (n=76)	-0,75 (n=76)	-0,65 (n=38)
Gehstrecke	-0,78 (n=76)	-0,71 (n=76)	-0,56 (n=38)		0,77 (n=76)	0,75 (n=38)
Geschlecht	0,03 (n=76)	0,02 (n=76)	0,15 (n=38)	0,02 (n=76)	0,01 (n=76)	0,14 (n=38)
Alter	0,52 (n=76)	0,40 (n=76)	0,39 (n=38)	-0,45 (n=76)	-0,28(n=76)	-0,36 (n=38)
Verlaufstyp	0,69 (n=76)	0,70 (n=76)	0,69 (n=38)	-0,76 (n=76)	-0,76 (n=76)	-0,70 (n=38)
Erkrankungsdauer	0,50 (n=76)	0,50 (n=76)	0,53 (n=38)	-0,45 (n=76)	-0,43 (n=76)	-0,36 (n=38)

Tabelle 4.45 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für alle Korrelationen wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Gehstrecke	p<0,001	p<0,001	p<0,001		p<0,001	p<0,001
Geschlecht	p=0,76	p=0,85	p=0,36	p=0,89	p=0,94	p=0,32
Alter	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,01
Verlaufstyp	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Erkrankungsdauer	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01

Tabelle 4.46 Signifikanz der in Tabelle 4.45 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

4.3.2.4 Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre

Die Korrelationen dieses Patientenkollektivs sind in Tabelle 4.47 und 4.48 dargestellt.

In dieser Untergruppe zeigte lediglich die EDSS hohe r-Werte mit allen klinischen Verlaufsparemtern, die bis auf die Gehstrecke zum ZP1 alle eine hohe Signifikanz aufwiesen. Die übrigen Basisdaten zeigten, ausgenommen der Korrelation der EDSS zum ZP1 mit dem Alter, keine signifikanten Korrelationen.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		0,93 (n=17)	0,65 (n=10)	----	-0,43 (n=17)	-0,58 (n=10)
Gehstrecke	----	----	----		----	----
Geschlecht	0,29 (n=17)	0,30 (n=17)	0,00 (n=10)	----	0,12 (n=17)	0,23 (n=10)
Alter	0,46 (n=17)	0,53 (n=17)	0,27 (n=10)	----	0,28 (n=17)	-0,06 (n=10)
Verlaufstyp	----	----	----	----	----	----
Erkrankungsdauer	0,02 (n=17)	-0,09 (n=17)	-0,34 (n=10)	----	0,03 (n=17)	-0,29 (n=10)

Tabelle 4.47 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für alle Korrelationen wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Die mit „----“ ausgefüllten Zellen konnten für die jeweilige Korrelation nicht berechnet werden, da in diesem Kollektiv alle Patienten eine uneingeschränkte Gehstrecke zum ZP0 und einen RRMS-Verlaufstyp aufwiesen.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		p<0,001	p=0,05	----	p=0,09	p<0,05
Gehstrecke	----	----	----		----	----
Geschlecht	p=0,25	p=0,23	p=0,98	----	p=0,64	p=0,42
Alter	p=0,06	p<0,05	p=0,46	----	p=0,29	p=0,85
Verlaufstyp	----	----	----	----	----	----
Erkrankungsdauer	p=0,94	p=0,70	p=0,32	----	p=0,93	p=0,34

Tabelle 4.48 Signifikanz der in Tabelle 4.47 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben. Die mit „----“ ausgefüllten Zellen konnten für die jeweilige Korrelation nicht berechnet werden, da in diesem Kollektiv alle Patienten eine uneingeschränkte Gehstrecke zum ZP0 und einen RRMS-Verlaufstyp aufwiesen.

4.3.2.5 Patienten ohne Therapie

Die Ergebnisse dieser Untergruppe sind in Tabelle 4.49 und 4.50 aufgezeigt.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		0,84 (n=57)	0,57 (n=34)	-0,75 (n=57)	-0,71 (n=57)	-0,55 (n=34)
Gehstrecke	-0,75 (n=57)	-0,69 (n=57)	-0,58 (n=34)		0,82 (n=57)	0,76 (n=34)
Geschlecht	-0,07 (n=57)	0,08 (n=57)	-0,01 (n=34)	0,12 (n=57)	-0,04 (n=57)	0,10 (n=34)
Alter	0,51 (n=57)	0,47 (n=57)	0,55 (n=34)	-0,44 (n=57)	-0,36 (n=57)	-0,53 (n=34)
Verlaufstyp	0,61 (n=57)	0,69 (n=57)	0,73 (n=34)	-0,61 (n=57)	-0,82 (n=57)	-0,70 (n=34)
Erkrankungsdauer	0,41 (n=57)	0,51 (n=57)	0,64 (n=34)	-0,39 (n=57)	-0,48 (n=57)	-0,42 (n=34)

Tabelle 4.49 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten ohne Therapie zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für alle Korrelationen wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Gehstrecke	p<0,001	p<0,001	p<0,001		p<0,001	p<0,001
Geschlecht	p=0,60	p=0,55	p=0,95	p=0,39	p=0,80	p=0,50
Alter	p<0,001	p<0,001	p<0,005	p<0,001	p<0,01	p<0,001
Verlaufstyp	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Erkrankungsdauer	p<0,005	p<0,001	p<0,001	p<0,005	p<0,001	p<0,005

Tabelle 4.50 Signifikanz der in Tabelle 4.49 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben.

Betrachtet man die Korrelationen dieser Untergruppe, zeigen sich für alle verwendeten Basisdaten, ausgenommen des Geschlechts signifikante r-Werte für die klinischen Verlaufsparemtern. Hohe r-Werte ergeben sich für die Korrelation des EDSS zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1 und 2 und mit der Gehstrecke zum ZP0, ZP1 und ZP2. Ebenso erbrachte die Korrelation der Gehstrecke zum ZP0 mit der EDSS zum ZP0, ZP1 und ZP2 und der Gehstrecke zum ZP1 und 2 signifikante und hohe r-Werte. Sehr hohe r-Werte zeigten sich

auch bei der Korrelation des Verlaufstyps mit dem EDSS und der Gehstrecke zum ZP0, ZP1 und ZP2.

4.3.2.6 Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie

Die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs sind in Tabelle 4.51 und 4.52 zusammengefasst.

In dieser Untergruppe zeigt sich eine fehlende Signifikanz der Korrelation des EDSS zum ZP0 und dem EDSS bzw. der Gehstrecke zum ZP2. Die Korrelation des EDSS zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1 und der Gehstrecke zum ZP0 und ZP1 zeigte jedoch hohe signifikante r-Werte. Die Gehstrecke zum ZP0 zeigte bei der Korrelation mit der EDSS zum ZP1 und der Gehstrecke zum ZP1 und ZP2 hohe signifikante r-Werte. Das Alter zum ZP0 erbrachte im Verlauf steigende r-Werte, die ausgenommen der Korrelation mit der Gehstrecke zum ZP0 und ZP1 signifikant waren. Bei der Korrelation der Erkrankungsdauer zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsdaten zeigte sich ein signifikanter r-Wert für die EDSS zum ZP2. Alle anderen r-Werte waren nicht signifikant bei moderaten r-Werten.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		0,72 (n=41)	0,20 (n=24)	-0,37 (n=41)	-0,35 (n=41)	-0,09(n=24)
Gehstrecke	-0,37 (n=41)	-0,37 (n=41)	----		0,83 (n=41)	0,48 (n=24)
Geschlecht	-0,07 (n=41)	0,01 (n=41)	-0,30 (n=24)	0,13 (n=41)	0,15 (n=41)	0,20 (n=24)
Alter	0,39 (n=41)	0,36 (n=41)	0,56 (n=24)	-0,09 (n=41)	-0,22 (n=41)	-0,41 (n=24)
Erkrankungsdauer	0,26 (n=41)	0,29 (n=41)	0,68 (n=24)	-0,16 (n=41)	-0,29 (n=41)	-0,33 (n=24)

Tabelle 4.51 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und 2. Für die Korrelationen sind jeweils r-Wert und Patientenzahl (n) angegeben. Für alle Korrelationen wurde der Spearman Rank Korrelationskoeffizient verwendet. Alle r-Werte größer $\pm 0,30$ sind fett hervorgehoben. Für die mit „----“ gekennzeichneten Zellen war eine Korrelation nicht möglich, da alle Patienten dieses Kollektivs eine uneingeschränkte Gehstrecke aufwiesen.

ZP0	EDSS ZP0	EDSS ZP1	EDSSZP2	Gehstrecke ZP0	Gehstrecke ZP1	Gehstrecke ZP2
EDSS		p<0,001	p=0,34	p<0,05	p<0,05	p=0,61
Gehstrecke	p<0,05	p<0,05	----		p<0,001	p<0,01
Geschlecht	p=0,65	p=0,95	p=0,14	p=0,43	p=0,35	p=0,27
Alter	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p=0,57	p=0,16	p<0,05
Erkrankungsdauer	p=0,09	p=0,06	p<0,001	p=0,30	p=0,06	p=0,06

Tabelle 4.52 Signifikanz der in Tabelle 4.51 aufgezeigten Korrelationen. Für die jeweiligen Korrelationen ist der p-Wert angegeben. Alle p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben. Für die mit „----“ gekennzeichneten Zellen war eine Korrelation nicht möglich, da alle Patienten dieses Kollektivs eine uneingeschränkte Gehstrecke aufwiesen.

4.4 Multiple Regressionsanalyse

Um zu untersuchen, ob unterschiedliche klinische- und MRT-Parameter in Kombination eine bessere Vorhersagekraft bezüglich der Krankheitsprogression haben als dies bei einzelnen Parametern der Fall ist, wurde eine multiplen Regressionsanalyse durchgeführt. Hierzu wurde zu den klinischen Parametern (Alter, Erkrankungsdauer, Verlaufstyp) schrittweise ein entzündlicher Parameter bzw. ein Atrophieparameter hinzugefügt, um zu überprüfen, ob der zugefügte Parameter zur Verbesserung der Vorhersagekraft bezüglich der Krankheitsprogression beitrug. Zielparameter, d.h. abhängige Variable dieser Untersuchung war der EDSS zum ZP1, da hier ein größeres Patientenkollektiv zur Verfügung stand als beim EDSS zum ZP2. Der EDSS als klinischer Ausgangswert wurde als unabhängige Variable nicht hinzugezogen, da er mit Abstand der Parameter mit der stärksten Vorhersagekraft für die weitere Krankheitsprogression war und daher nicht wesentlich durch weitere Parameter verbessert werden konnte.

Für die entzündungsspezifischen Parameter erbrachte die Diffusität eine zusätzliche Information bezüglich der Vorhersagekraft für die Krankheitsprogression. Die Anzahl an infratentoriellen Läsionen erbrachten knapp außerhalb der Signifikanz liegende Ergebnisse.. Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse sind in Tabelle 4.53 zusammengefasst.

	R²	Sig. F Change
Klinische Parameter*	0,612 (n=82)	0,000
+ Diffusität	0,636 (n=82)	0,028
+Infratentorielle Läsionen	0,631 (n=82)	0,056

Tabelle 4.53 Multiple Regressionsanalyse der klinischen Verlaufparameter mit der Diffusität und der Anzahl an infratentoriellen Läsionen zum ZP0. Für die Berechnungen ist jeweils R² und F Change, sowie die Patientenanzahl (n) angegeben. Als abhängige Variable wurde der EDSS zum ZP1 gewählt.

* Alter, Erkrankungsdauer, Verlaufstyp

Im Gegensatz zu den zweidimensionalen Atrophieparametern lieferte der dreidimensionale Atrophieparameter BPF in Kombination mit den klinischen Parametern eine Verbesserung der Vorhersagekraft für die Krankheitsprogression im Vergleich zu den klinischen Parametern. Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse sind in Tabelle 4.54 aufgezeigt.

	R²	Sig. F Change
Klinische Parameter*	0,612 (n=82)	0,000
+BCR	0,620 (n=82)	0,220
+W3V	0,626 (n=82)	0,104
Klinische Parameter*	0,533 (n=55)	0,000
+ BPF	0,573 (n=55)	0,037

Tabelle 4.54 Multiple Regressionsanalyse der klinischen Verlaufparameter mit den Atrophieparametern zum ZP0. Für die Berechnungen ist jeweils R² und F Change, sowie die Patientenzahl (n) angegeben. Als abhängige Variable wurde der EDSS zum ZP1 gewählt.

* Alter, Erkrankungsdauer, Verlaufstyp

5. Diskussion

In dieser retrospektiven longitudinalen Studie wurde der Zusammenhang zwischen entzündungs- bzw. atrophiespezifischen MRT-Parametern sowie klinischen Parametern zum Studienbeginn und klinischen Parametern im weiteren Verlauf untersucht. Auf die im Abschnitt 2 genannten Fragestellungen soll hier nun im Einzelnen eingegangen werden.

5.1 Vorhersagewert der entzündungsspezifischen Parameter

Anzahl und Volumen von MS-spezifischen Läsionen wurden schon in einigen vorherigen Studien auf den Vorhersagewert bezüglich des Krankheitsverlaufs untersucht (33; 36; 58; 59). In der Studie von Minneboo *et al.* (36) wurde unter anderem für Patienten mit klinisch gesicherter MS die Anzahl und Lokalisation von MS-Herden anhand von T2-gewichteten MRT-Bildern ausgezählt und ihr Vorhersagewert bezüglich der weiteren Krankheitsprogression untersucht. Die Gesamtzahl der Läsionen hatte hier eine Spanne von 0-145 Läsionen, die meisten Läsionen fanden sich periventrikulär (0-50 Läsionen), sehr wenig Läsionen waren infratentoriell lokalisiert (0-11 Läsionen). Die Gesamtzahl der Läsionen war in unserem Patientenkollektiv etwas höher (2-200 Läsionen), jedoch zeigte sich bezüglich der Läsionslokalisation ebenso eine Betonung der periventrikulären Regionen (0-100 Läsionen) und eine verhältnismäßig geringe Ausdehnung in infratentoriellen Bereichen (0-30 Läsionen). In unserer Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn und dem EDSS, wobei dieser Zusammenhang nach 4 Jahren am stärksten war. Die Anzahl der infratentoriellen Läsionen wies hierbei die größte Vorhersagekraft bezüglich dem EDSS und auch der Gehstrecke nach zwei bzw. vier Jahren auf. Somit bestätigt sich in unserer Studie die schon in anderen Studien beschriebene Beobachtung, dass sowohl die Läsionsanzahl, als auch die Läsionslokalisation zum Beginn der Erkrankung einen prädiktiven Wert bezüglich des Krankheitsverlaufs haben (33; 36). Schädigungen in infratentoriellen ZNS-Regionen scheinen hierbei einen größeren Effekt auf den Behinderungsgrad zu haben, als Läsionen in anderen Hirnregionen. Ähnliche Ergebnisse wurden in vorausgegangenen Untersuchungen beschrieben (35-37) und lassen vermuten, dass die infratentoriellen Läsionen relativ spezifisch für die progrediente MS sind (36; 60). Interessant ist die Beobachtung, dass die Gesamtläsionszahl zu Studienbeginn weitaus besser mit dem EDSS nach 4 Jahren, im Vergleich zum EDSS nach 2 Jahren korrelierte. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien und scheint zu zeigen, dass die pathologischen MS-spezifischen Veränderungen einen bestimmten Schwellenwert überschreiten müssen, bevor eine klinisch erfassbare Behinderung festgestellt werden kann.

Bevor dieser Schwellenwert erreicht ist, scheint das ZNS die MS-spezifischen pathologischen Veränderungen kompensieren zu können, sodass diese nur ein geringes klinisches Korrelat aufweisen (61). Mit dieser Hypothese ist auch die Beobachtung vereinbar, dass die Erfüllung der Barkhof-Kriterien zum Studienbeginn weitaus besser mit dem EDSS nach 4 Jahren korrelierte als mit dem EDSS nach 2 Jahren.

In der RRMS-Untergruppe zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen der Anzahl an Läsionen und dem EDSS nach 2 und besonders nach 4 Jahren. Hier wiesen vor allem die Gesamtzahl der Läsionen, sowie die periventrikulären Läsionen einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich des EDSS-Verlaufs auf. Die Anzahl an FLAIR- bzw. T2-Läsionen korrelierte in der RRMS-Untergruppe, wie schon im Gesamtkollektiv weitaus besser mit dem Krankheitsverlauf als Black Holes oder die Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen und zeigte hier vergleichbare Ergebnisse wie in ähnlichen Untersuchungen (61). Allerdings beschrieben andere Untersuchungen nur schwache bis keine Korrelationen zwischen der T2-Läsionslast und der EDSS-Progression bei RRMS-Patienten (62) und begründen diese mit der Heterogenität der Läsionen und der schlechten Einschätzbarkeit des klinischen Behinderungsgrades bei Patienten mit schubförmig remittierender MS. Die guten Korrelationen in unserer Studie könnten einerseits dadurch erklärt werden, dass wir ein relativ großes Patientenkollektiv mit gesicherter RRMS über einen längeren Zeitraum beobachtet haben und so der Behinderungsgrad im Verlauf gut beobachtet und verifiziert werden konnte, andererseits legten wir standardisierte Endpunkte nach 2 und 4 Jahren fest, was mit ein Grund für die guten Ergebnisse sein könnte.

In der Untergruppe mit Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie fiel auf, dass fast alle entzündungsspezifischen MRT-Parameter einen prädiktiven Wert bezüglich dem EDSS zum ZP2 zeigten, der für die anderen Untersuchungszeitpunkte nicht gefunden wurde. Lediglich die Anzahl an subkortikalen Läsionen, Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen und die Erfüllung der Barkhof Kriterien erbrachten keine signifikanten Ergebnisse. Ein möglicher Grund für diese hohe Korrelation von entzündungsspezifischen MRT-Parametern zu Studienbeginn mit dem EDSS nach 4 Jahren wurde bereits weiter oben genannt und ist vereinbar mit den Ergebnissen der longitudinalen Studie von Rudick *et al.* (61).

Bisherige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der T2-Läsionslast und dem klinischem Verlauf von PPMS- und SPMS Patienten finden (63; 64), der in unserer Studie nicht gezeigt werden konnte. Ein Grund hierfür könnte zum einen die geringe Anzahl an Patienten in diesem Kollektiv sein, was sich an der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse

nachvollziehen lässt. Zum anderen haben wir auf Grund dieser geringen Patientenzahl die SPMS- und PPMS-Patienten in eine Untergruppe zusammengefasst, sodass hier eine Unterscheidung zwischen den beiden Patientenkollektiven nicht erfolgt ist. Die Zusammenfassung dieser beiden Untergruppen hat den Vorteil, dass das Patientenkollektiv der chronisch progredienten Verlaufsformen vergrößert wird und es so möglich ist Gemeinsamkeiten beider Verlaufsformen hinsichtlich der Krankheitsentwicklung zu untersuchen. Auf der anderen Seite unterscheidet sich die Dynamik der PPMS-Verlaufsform von der SPMS-Verlaufsform dadurch, dass sie durch weniger T2-Läsionen und eine geringere Anzahl an neu auftretenden Läsionen über die Zeit gekennzeichnet ist (65) und so bei der Zusammenfassung beider Patientenkollektive dieser Unterschied nicht berücksichtigt wird.

Ein in dieser Studie erstmalig eingesetzter entzündungsspezifischer Parameter ist das Ausmaß der Diffusität der einzelnen FLAIR-Läsionen. Dieser Parameter zeigte sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei Patienten mit schubförmigem Verlaufstyp eine hohe Korrelation mit dem Behinderungsgrad während des gesamten Verlaufs. Bei Patienten mit chronisch progredientem Verlauf zeigte sie jedoch keine Aussagekraft bezüglich der Krankheitsentwicklung. Einer der Gründe hierfür scheint zu sein, dass die Diffusität vor allem bei Patienten mit schubförmiger MS-Verlaufsform und kurzer Erkrankungszeit hoch mit dem EDSS im Verlauf korrelierte, wie in unseren Patientenkollektiven mit RRMS-Patienten Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre und Patienten mit RRMS, im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie ersichtlich ist. Da sowohl die SPMS-, als auch die PPMS-Verlaufsform chronisch progredienter Natur sind und vor allem die SPMS-Verlaufsform in späteren Stadien des Krankheitsverlaufs auftritt, könnte man vermuten, dass die Diffusität vor allem in frühen Krankheitsstadien und bei schubförmigen Verlaufsformen einen prädiktiven Wert bezüglich der Krankheitsentwicklung besitzt. Ein der Diffusität vergleichbarer Parameter ist das T2-Läsionsvolumen, dass in vielen vorherigen Studien zur Erfassung der entzündlichen Aktivität ermittelt wurde und einen guten prädiktiven Wert bezüglich der Krankheitsprogression aufwies (33; 39; 61; 64). Besonders für Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer scheint dieser Parameter für die Prognose der Krankheitsentwicklung geeignet zu sein, wie in einer kürzlich durchgeführten Studie von Fisniku *et al.* (39) gezeigt werden konnte. Hier korrelierte das T2-Läsionsvolumen zum Basisdatum und im gesamten Untersuchungsverlauf mit dem EDSS nach 20 Jahren. Auch für Patienten mit schubförmiger Verlaufsform konnte dieser Zusammenhang gefunden werden, wie eine Studie von Rudick *et al.* (61) zeigt, in der die Änderung des T2-Läsionsvolumens

innerhalb der ersten 2 Untersuchungsjahre stark mit dem Behinderungsgrad nach 13 Jahren korrelierte ($r = -0,50$). In einer Studie, die sich mit dem Zusammenhang zwischen dem T2-Läsionsvolumen und dem Behinderungsgrad bei PPMS-Patienten beschäftigte, konnte gezeigt werden, dass die Änderung des T2-Läsionsvolumens über die Zeit mit dem MSFC, jedoch nicht mit dem EDSS signifikant korrelierte ($r = 0,31$, $p = 0,034$; bzw. $r = 0,22$, $p = 0,145$) (63). Diese Ergebnisse unterstreichen die Aussage unserer Untersuchung, dass die Diffusität bzw. das Läsionsvolumen für die Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer oder einem schubförmigen Verlaufstyp bessere Prädiktoren für die Krankheitsprogression darstellen, als das für Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform der Fall zu sein scheint.

Die Diffusität der Läsionen ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und scheint für die Prognose des Krankheitsverlaufs eine Rolle zu spielen. Es wäre wünschenswert, die Diffusität als entzündlichen Parameter in zukünftigen Studien prospektiv auf seine Vorhersagekraft bezüglich der Krankheitsprogression zu untersuchen.

Die Anzahl an T1-gewichteten chronischen Läsionen, sog. „Black Holes“ zeigten im Gesamtkollektiv eine schwache Korrelation mit dem EDSS zum ZP0 und ZP1 und mit der Gehstrecke zum ZP1. Dieses Ergebnis scheint zu bestätigen, dass diese Black Holes Ausdruck einer irreversiblen Gewebsschädigung sind, deren pathologisches Substrat sehr heterogen ist. Durch diese Heterogenität und die unmittelbare Gewebsschädigung scheinen diese chronischen Läsionen nur eine bedingte Aussagekraft bezüglich der Krankheitsprogression zu haben. Bei Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform zeigten die Black Holes eine signifikante Vorhersagekraft bezüglich des EDSS nach 2 Jahren, der für die anderen Untersuchungszeitpunkte nicht gezeigt werden konnte. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Black Holes, die ja chronische Läsionen widerspiegeln, besser mit MS-Verläufen assoziiert sind, die chronisch progredienter Natur sind und einen irreversiblen Progress aufzeigen.

Die Entzündungsaktivität, bestimmt durch die Anzahl Kontrastmittel-aufnehmender T1-Läsionen ist nach wie vor ein umstrittener Prädiktor für die Krankheitsprogression (66; 67). In unserer Studie konnte im Gesamtkollektiv keine Vorhersagekraft der Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen bezüglich des EDSS-Verlaufs oder der Gehstrecke gefunden werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die meisten dieser akuten Läsionen das Kontrastmittel nicht länger als vier Wochen anreichern und so durch eine einmalig erfolgte MRT-Bildgebung nicht detektiert werden. Außerdem sind Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen

assoziiert mit Remyelinisierung und neuronalen Reparaturmechanismen (68), sodass anhand dieser akuten Läsionen eine Aussage über den klinischen Verlauf schwer zu treffen ist. In einer Studie von Losseff *et al.* (69) wurde der Zusammenhang zwischen der Anzahl an Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen und der EDSS-Entwicklung untersucht. Hier zeigte sich ein prädiktiver Wert für Patienten mit SPMS jedoch nicht für Patienten mit PPMS (69), was dadurch erklärt wird, dass die PPMS in ihrem Verlauf eher durch einen irreversiblen Gewebsuntergang als durch entzündliche Aktivität gekennzeichnet ist (70). In unserer Studie ließ sich der oben genannte Zusammenhang nicht zeigen. Ein Grund hierfür ist zum einen das kleine Patientenkollektiv, zum anderen das Studiendesign, in dem die SPMS- und PPMS-Patienten zu einem Kollektiv zusammengefasst wurden.

Bei der Korrelation der subkortikalen Läsionen und dem Vorhandensein von Balkenläsionen mit der Anzahl der Schübe während des Studienverlaufs zeigten sich im Gesamtkollektiv signifikante Werte. Bezüglich der anderen Parameter zeigte die Anzahl der Schübe keine Vorhersagekraft. Die Balkenläsionen sind von hoher prognostischer Bedeutung für die Multiple Sklerose und werden bei 90% der Patienten gefunden. Der negative Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Balkenläsionen und der Anzahl der Schübe in unserer Studie lässt vermuten, dass es sich beim Vorhandensein von Balkenläsionen um einen Parameter handelt, der eine stattgehabte Entzündung anzeigt. Dies würde auch unsere Beobachtung erklären, dass in der RRMS-Gruppe eine negative Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Balkenläsionen und der Anzahl der Schübe besteht, während dieser Zusammenhang in der SPMS+PPMS-Gruppe nicht gezeigt werden konnte. Diese Beobachtung würde die Tatsache unterstreichen, dass bei RRMS-Patienten eine hohe stattgehabte entzündliche Aktivität detektiert werden kann, die bei chronischen Verläufen nicht gezeigt wird. Wie oben bereits beschrieben, ist die PPMS im Verlauf durch irreversiblen Gewebsuntergang gekennzeichnet und weniger durch entzündliche Aktivität. Bei der SPMS-Verlaufsform wäre dagegen ein Zusammenhang mit Balkenläsionen zu erwarten, der jedoch auf Grund unseres Studiendesigns nicht gezeigt werden kann.

Die Entzündungsparameter korrelierten im Gesamtkollektiv nicht mit der Anzahl an Therapiewechseln und zeigten auch in den Untergruppen keinen oder nur einen geringen Zusammenhang, sodass davon auszugehen ist, dass durch die Aktivität der Erkrankung keine Aussage über den Erfolg einer MS-spezifischen Therapie zu treffen ist.

5.2 Vorhersagewert der Atrophieparameter

Die Atrophieparameter erbrachten im Vergleich zu den entzündlichen Parametern einen höheren Vorhersagewert für die Krankheitsprogression. Das kann dadurch erklärt werden, dass die Atrophie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium an Bedeutung gewinnt, die Krankheitsprogression eher kontinuierlich fortschreitet und somit besser mit dem Behinderungsgrad korreliert ist.

Aktuelle Studien sind sich darüber einig, dass die Weite des dritten Ventrikels bei MS-Patienten ein Marker für die Atrophie ist, der im Verlauf der Erkrankung deutlich zunimmt. Während Dalton *et al.* (46; 71) in longitudinalen einjährigen Studien zeigten, dass die Weite des dritten Ventrikels bei Patienten mit SPMS im Verlauf etwas mehr zunahm als bei RRMS-Patienten, kamen andere Studien zu einem gegenteiligen Ergebnis, mit einer stärkeren Zunahme der Ventrikelweite bei RRMS-Patienten im Vergleich zu Patienten mit SPMS und PPMS (42). Die Frage nach dem prognostischen Wert der Weite des dritten Ventrikels für den EDSS wird in longitudinalen Untersuchungen unterschiedlich beantwortet. Dalton *et al.* konnten keinen Zusammenhang zwischen der Weite des dritten Ventrikels und dem EDSS finden, allerdings waren hier die Kürze der Studie und die Auswahl des Patientenkollektivs (Patienten mit CIS) ein möglicher Grund für die fehlende Korrelation. In unserer Studie zeigte die Weite des dritten Ventrikels im Gesamtkollektiv einen starken Zusammenhang mit dem EDSS zu allen Untersuchungszeitpunkten und war hier den dreidimensionalen Atrophieparametern nahezu ebenbürtig. In einer Studie von Martola *et al.* (72) wurde mit Hilfe von linearen Messmethoden die Weite des Dritten Ventrikels von MS-Patienten anhand T1-gewichteter zweidimensionaler MRT-Scans ausgemessen und mit dem klinischen Behinderungsgrad verglichen. Die Weite des Dritten Ventrikels betrug hier bei Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 3-43 Jahren 0,2-1,03 cm und zeigte bei der Korrelation mit dem EDSS zum Basisdatum bzw. mit dem EDSS nach acht Jahren gute Korrelationen ($r = 0,45$ bzw. $r = 0,46$). Die Messungen der Ventrikelweite in unserer Studie erbrachte vergleichbare Werte (0,21-1,62 cm) und zeigte bei der Korrelation mit dem EDSS zum Basisdatum bzw. nach vier Jahren teilweise sogar bessere Korrelationsergebnisse ($r = 0,44$ bzw. $r = 0,48$).

Bei Patienten mit schubförmiger MS-Verlaufsform besaß die Weite des dritten Ventrikels keine Aussagekraft bezüglich des Behinderungsgrades. Für alle drei Untersuchungszeitpunkte konnten keine signifikanten Ergebnisse erbracht werden. In einer Studie von Simon *et al.* konnte gezeigt werden, dass die Verschlechterung der EDSS über 1 und 2 Jahre mit einer stärkeren Erweiterung des Dritten Ventrikels einherging als das bei Patienten der Fall war,

deren EDSS nahezu stabil blieb. Ein Zusammenhang zwischen der Ventrikelweite zu Beginn und dem EDSS im Verlauf konnte aber auch hier nicht beobachtet werden (43). Ein Grund für die fehlende Korrelation könnte im natürlichen Verlauf der RRMS begründet sein, der durch einen teilweisen bzw. vollständig reversiblen entzündlichen Verlauf gekennzeichnet ist und weniger durch atrophische Veränderungen.

Als zweiter linearer Atrophieparameter wurde in unserer Studie die BCR verwendet. In einer Querschnittstudie von Bermel *et al.* wurden ähnliche Weiten für die BCR bei MS Patienten gemessen (0,11 cm) wie in unserer Studie für das Gesamtkollektiv (0,12 cm), die im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv wesentlich größer waren (0,09 cm) (44). Allerdings zeigte diese Studie keine Korrelation zwischen der BCR und dem EDSS, was dadurch begründet wird, dass die Vergrößerung der BCR mit einem subkortikalen Gewebsuntergang einhergeht, der klinisch durch den EDSS nicht erfasst wird. In unserer Studie konnte jedoch im Gesamtkollektiv ein Zusammenhang zwischen der BCR und dem EDSS zu allen Untersuchungszeitpunkten gefunden werden, wobei die höchste Korrelation nach vier Jahren erzielt wurde. In unserer Studie konnte somit gezeigt werden, dass die zweidimensionalen Atrophieparameter als ein Maßstab für die Krankheitsentwicklung durchaus einen wichtigen Stellenwert besitzen.

Auch in der RRMS-Untergruppe zeigte die BCR einen prädiktiven Wert für den EDSS nach zwei und besonders nach vier Jahren und scheint für Patienten mit schubförmigem Verlauf der bessere Prädiktor für die EDSS im Verlauf zu sein als die Weite des Dritten Ventrikels. Diese Überlegenheit der Vorhersagekraft der BCR im Vergleich zur Weite des Dritten Ventrikels bezüglich der Krankheitsprogression bei RRMS-Patienten sollte in zukünftigen prospektiven Längsschnittstudien weiter untersucht werden.

Die BPF als dreidimensionaler Parameter erwies sich in Querschnittstudien als guter Parameter für die Atrophie (52). Hier wiesen MS-Patienten eine geringere BPF auf als gesunden Probanden. Bei SPMS Patienten ist die BPF niedriger als bei RRMS Patienten (0,84 vs. 0,88) (52), was in unserer Studie bestätigt werden konnte (0,78 vs. 0,81). In derselben Studie konnte auch ein Zusammenhang zwischen der BPF und dem EDSS zum Basisdatum bei MS Patienten gefunden werden ($r = -0,44$), der in einer kürzlich durchgeführten Studie von Bakshi *et al.* (73) bestätigt wurde ($r = -0,47$). Ähnliche Werte zeigten sich in unserer Studie ($r = -0,45$), zusätzlich stellten wir einen Zusammenhang zwischen der BPF zum Basisdatum und dem EDSS nach zwei und nach vier Jahren fest, der in den Untergruppen noch genauer untersucht wurde und zeigt, dass die BPF ein guter Prädiktor für die Krankheitsprogression im Verlauf ist.

Die in unserer Studie gemessene BPF zum Basisdatum für die RRMS-Gruppe ($BPF = 0,81$) zeigte nahezu identische Werte wie sie in der Studie von Chard *et al.* (74) mit Hilfe von SPM99 gemessen wurden ($BPF = 0,812$). Die BPF zeigte in unserem RRMS-Patientenkollektiv keinen Zusammenhang mit dem EDSS oder der Gehstrecke während des Untersuchungszeitraums, was zum einen an dem relativ kleinen Patientenkollektiv liegen könnte, zum anderen daran, dass die BPF nur zu einem Zeitpunkt und nicht im Verlauf erfasst wurde und somit die BPF-Änderung nicht in die Korrelationen mit einbezogen werden konnte. In einer Untersuchung von Fisher *et al.* (75) konnte ein Zusammenhang zwischen der BPF bzw. der BPF-Änderung und dem EDSS und dem MSFC zum Basisdatum, nach 1, 2 und nach 8 Jahren gefunden werden (75; 76), der vermuten lässt, dass die BPF bei RRMS-Patienten als Prädiktor für die Krankheitsprogression eine wichtige Rolle zu spielen scheint.

Bei den Patienten mit chronisch progredientem Verlauf zeigten sowohl die zwei- als auch die dreidimensionalen Parameter in dieser Studie ausschließlich für das Basisdatum signifikante Werte für den EDSS als auch die Gehstrecke, die nach zwei und auch nach vier Jahren nicht mehr zu beobachten waren. Dieses Ergebnis bestätigt teilweise Resultate, die in ähnlichen Studien getroffen wurden. Stevenson *et al.* (64) zeigte in einer Studie mit PPMS-Patienten, dass die Änderung des Volumens des Dritten Ventrikels einen prädiktiven Wert bezüglich der Krankheitsprogression hat. Allerdings fand sich hier auch im Verlauf eine moderate Korrelation, die bei uns nicht gezeigt werden konnte.

Die von uns gemessene BPF für die SPMS+PPMS-Gruppe zum Basisdatum ($BPF = 0,78$) stimmt mit den Messungen der Studie von Sastre-Garriga *et al.* (77) nahezu überein, die für PPMS-Patienten mit Hilfe von SPM99 eine BPF von 0,796 gemessen hatten. In unserer Studie zeigte die BPF, verglichen mit den linearen Atrophieparametern bei den Patienten mit progredientem Verlauf die höchste Korrelation mit dem EDSS und der Gehstrecke zum Basisdatum, was darauf schließen lässt, dass hier die dreidimensionalen Parameter zur Beurteilung des klinischen Behinderungsgrades besser geeignet sind als die zweidimensionalen Parameter.

Bei Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie ergaben sich für die zweidimensionalen Parameter bessere Vorhersagewerte für den EDSS und die Gehstrecke im Verlauf als für die BPF. Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz der BPF-Korrelationen könnte die geringe Patientenzahl sein, die in dieser Untergruppe für die Auswertung zur Verfügung stand. Interessant ist die Beobachtung, dass der Vorhersagewert beider zweidimensionalen Parameter im Verlauf ansteigend ist. Zum ZP0 besteht weder für die EDSS noch die Gehstrecke ein Zusammenhang, zum ZP1 und besonders zum ZP2 besteht

jedoch für den EDSS ein hoher prädiktiver Wert, wobei die BCR der W3V überlegen zu sein scheint. Für die Gehstrecke ist der prädiktive Wert zum ZP1 am größten, wobei auch hier die die BCR bessere Ergebnisse liefert. Wie schon für die RRMS-Untergruppe beschrieben, scheint auch hier die BCR der bessere Prädiktor für den langfristigen Krankheitsverlauf zu sein als die W3V.

Ein Zusammenhang zwischen den Atrophieparametern und der Anzahl der Schübe konnte weder im Gesamtkollektiv noch in den untersuchten Untergruppen gefunden werden. Das Ausmaß der Atrophie scheint daher keinen besonderen Effekt auf die Schubfrequenz im Verlauf zu haben. Die Atrophieparameter zeigten im Gesamtkollektiv keinen und in den Untergruppen keinen bzw. einen schwachen Zusammenhang mit den Therapiewechseln im Verlauf, sodass die Atrophieparameter als Prädiktor für die Erfolgsaussicht eines Therapieregimes zu vernachlässigen sind.

5.3 Vorhersagewert der klinischen Basiswerte

Wie in klinischen Studien gezeigt werden konnte, scheinen neben den MS-spezifischen MRT-Parametern einige klinische Parameter wie Erkrankungsalter, Geschlecht und Verlaufstyp mit der Krankheitsentwicklung assoziiert zu sein (18; 78-80).

In unserer Studie korrelierten alle aufgenommenen Basiswerte, ausgenommen das Geschlecht mit dem EDSS und der Gehstrecke zum Basisdatum, nach 2 und nach 4 Jahren. Als ein starker Prädiktor für den Krankheitsverlauf zeigte sich der Verlaufstyp, der sowohl für den EDSS als auch die Gehstrecke einen guten Vorhersagewert zu haben scheint. Die Erkrankungsdauer und das Alter der Patienten scheinen ebenso einen prädiktiven Wert für den Krankheitsverlauf zu haben. Allerdings gibt es Untersuchungen die besagen, dass diese klinischen Parameter vor allem in der frühen Krankheitsphase einen starken Vorhersagewert haben, der bei Erreichen eines irreversiblen Krankheitsstadiums, einhergehend mit einem EDSS > 4,0 nicht mehr beobachtet wird (18; 81).

Die stärksten Prädiktoren für den Krankheitsverlauf waren in unserer Studie im Gesamtkollektiv der EDSS und die Gehstrecke zum ZP0. Die hohe Korrelation der Gehstrecke mit dem EDSS kommt unter anderem dadurch zu Stande, dass die Gehstrecke selbst ein Faktor für die Berechnung dem EDSS ist und so ein großer Zusammenhang zwischen diesen Parametern besteht. Von großem prognostischen Wert scheint jedoch der EDSS zum Basisdatum für den EDSS im Verlauf zu sein ($r = 0,87$ bzw. $r = 0,68$). Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit von Skalen für die Erfassung des Behinderungsgrades,

die unterschiedliche Faktoren in ihre Beurteilung mit einbeziehen und so der Heterogenität der Erkrankung Rechnung tragen.

In der RRMS-Untergruppe bestand ein starker Zusammenhang zwischen dem EDSS zum Basisdatum und dem EDSS im Verlauf wobei hier die Korrelation mit dem EDSS nach 2 Jahren am größten war. Ein Grund hierfür könnte die geringe Patientenzahl sein, die nach vier Jahren zur Auswertung zur Verfügung stand. Allerdings zeigt dieses Ergebnis auch, dass gerade bei den schubförmigen Verlaufsformen der EDSS den Behinderungsgrad innerhalb eines kurzen Zeitraums besser vorhersagt, als das im Langzeitverlauf der Fall ist. Anders verhält es sich bei den übrigen klinischen Basiswerten, die im Verlauf einen größeren Zusammenhang mit der dem Behinderungsgrad aufzeigen und so für die Langzeitprognose für Patienten mit schubförmiger MS besser geeignet zu sein scheinen als der EDSS. Alter und Erkrankungsdauer scheinen hier eine besonders gute Vorhersagekraft für den Krankheitsverlauf zu haben, wobei diese nicht bei der Korrelation mit der Gehstrecke gezeigt werden konnte.

Ähnlich wie für die RRMS-Untergruppe beschrieben, waren auch bei den Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf der EDSS und die Gehstrecke starke Prädiktoren für den Krankheitsprogress. Die Korrelation des EDSS zu Basisdatum mit dem EDSS nach vier Jahren war auch hier niedriger im Vergleich zu der Korrelation nach zwei Jahren, jedoch fiel sie im Verhältnis nicht so stark ab. Unsere Studie konnte damit zeigen, dass der EDSS zum Basisdatum für Patienten mit chronisch progredienter MS ein stärkerer Prädiktor für den Langzeitverlauf, als für Patienten mit schubförmiger MS zu sein scheint. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der Dynamik der chronisch progredienten Verlaufsformen begründet sein, die durch eine eher kontinuierliche Verschlechterung des klinischen Zustands gekennzeichnet ist und durch den EDSS im Verlauf, der von Punktwert zu Punktwert exponentiell ansteigend ist, besser charakterisiert wird, als der schubförmig-remitterende Krankheitsverlauf. Die Gehstrecke zeigte einen stärkeren Zusammenhang mit der Gehstrecke im Verlauf, als es bei der RRMS-Untergruppe der Fall war. Diese Ergebnisse lassen sich durch den natürlichen Verlauf der chronischen MS-Verlaufstypen teilweise erklären, welcher eher durch einen linearen Zusammenhang zwischen der Krankheitsprogression und der Zeit gekennzeichnet ist, während die RRMS durch ihre partielle Reversibilität zumindest im Anfangsstadium nicht kontinuierlich fortschreitet. Die übrigen klinischen Basiswerte zeigten jedoch keinen oder nur einen schwachen Zusammenhang mit der Krankheitsprogression im Verlauf. Gerade für die SPMS-Patienten scheint dieses Ergebnis vereinbar mit den Beobachtungen anderer Studien zu sein, dass klinische Parameter lediglich in der frühen

Erkrankungsphase mit dem Behinderungsgrad korrelieren (18). Da die SPMS aus einer schubförmigen Verlaufsform hervorgeht wird klar dass sich die betroffenen Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden und dieser Zusammenhang nicht mehr gegeben ist.

Bei den Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie zeigte sich vor allem das Alter als starker Prädiktor für die Krankheitsprogression. Für den EDSS zum ZP0 und ZP1 und den EDSS und der Gehstrecke zum ZP2 ergaben sich hohe Korrelationen, die zeigen, dass das Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf, besonders bei jungen Patienten mit kurzer Krankengeschichte besitzt. Die Erkrankungsdauer korrelierte schwach mit dem EDSS zu ZP1 und hoch zum ZP2, was in ähnlicher Form schon für die RRMS-Gruppe beschrieben wurde. Der EDSS zum Basisdatum zeigt auch hier einen starken prädiktiven Wert für den EDSS zum ZP1, welcher zum ZP2 nicht mehr gezeigt werden konnte und gut zu den Ergebnissen aus der RRMS-Gruppe passt.

5.4 Vorhersagewert der Multiplen Regressionsanalyse

Da die hier untersuchten klinischen Parameter zwar eine Assoziation mit der Krankheitsprogression aufweisen, jedoch innerhalb des Untersuchungszeitraums und unter den Patientenkollektiven in ihrer Vorhersagekraft stark divergieren, war ein Ziel unserer Studie, ein Vorhersagemodel zu erstellen, dass außer den klinischen Parametern auch diejenigen MS-spezifischen MRT-Parameter mit einbezieht, die die Vorhersagekraft für die Krankheitsprogression erhöhen. Eine Studie von Minneboo *et al.* (82) untersuchte diesen Sachverhalt an Patienten im Frühstadium der MS und zeigte, dass die Atrophierate als MRT-Parameter zusätzliche Informationen für das klinische Model, bezüglich der Prognose der Patienten lieferte. Bestätigt wurde dies mit Hilfe des „Likelihood-Ratio-Tests“ und einer Vergrößerung der Fläche unter der „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) – Kurve (83), beim Vergleich des klinischen Models (0,72) mit dem kombinierten Model aus klinischen Parametern und der Atrophierate (0,82). Auch eine kürzlich durchgeführte Studie, die die Multiple Regressionsanalyse anwandte, konnte eine Verbesserung der Vorhersagekraft bei der Kombination von klinischen und MRT-spezifischen Parametern feststellen, wobei die Kombination aus T1-Läsionslast mit Alter, Geschlecht und MS-Verlaufstyp (RRMS oder SPMS) die beste Vorhersagekraft bezüglich des MS Severity Scores (MSSS) erzielte (84).

Unsere Studie zeigte, dass die Diffusität als entzündlicher Parameter und die BPF als Atrophieparameter jeweils den Vorhersagewert der klinischen Parameter, bestehend aus Alter,

Erkrankungsdauer und Verlaufstyp signifikant erhöhen. Die Anzahl an infratentoriellen Läsionen lieferte knapp unter der Signifikanz liegende Werte. Somit scheinen die Diffusität und die BPF die wichtigste Information bezüglich der Krankheitsprogression in Kombination mit klinischen Basiswerten zu liefern.

5.5 Studiendesignaspekte und methodische Gesichtspunkte

5.5.1 Limitationen der Studie und Ausblick auf zukünftige Forschung

Die Aussagekraft dieser Studie wird durch die retrospektive Datenerhebung und auf Grund eines relativ kleinen Patientenkollektivs für einige unserer Untergruppen eingeschränkt. Die Auswahl der Patienten geschah nicht prospektiv, sondern anhand des Zeitpunkts der MRT-Bildgebung und dem Verlauf der klinischen Untersuchung, so dass eine große Anzahl potentieller Patienten nicht in die Studie mit eingeschlossen werden konnte. Durch die von uns aufgestellten Ausschlusskriterien, die in der Abbildung 3.1 dargestellt sind, wurde die Patientenzahl weiter reduziert, so dass schlussendlich 82 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Aufstellung dieser Ausschlusskriterien hatte zum Ziel, das Patientenkollektiv zu homogenisieren und dadurch die Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse zu verbessern. Allerdings waren manche Erhebungen unserer Studie auf Grund dieser Patientenselektion und dem dadurch resultierenden kleinen Patientenkollektiv nicht oder nur knapp signifikant und sollten daher in zukünftigen Studien mit einem größeren Patientenstamm durchgeführt werden.

Unsere Studie basiert auf drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten innerhalb eines Zeitraums von 4 Jahren. Um den langfristigen Erkrankungsverlauf und die Vorhersagekraft der MRT- und klinischen Parameter noch besser beurteilen zu können wäre es sinnvoll, zukünftige Studien auf einen längeren Untersuchungszeitraum und ggf. mit engmaschigeren Untersuchungszeitpunkten anzulegen.

Auf Grund der kleinen Fallzahl von Patienten mit chronisch progredientem Verlauf, wurden die primär- und sekundär- chronisch-progredienten MS-Formen zu einer Untergruppe zusammengefasst. Dadurch wurden Verlaufsform-spezifische und krankheitsdynamische Unterschiede dieser beiden Erkrankungsformen nicht berücksichtigt.

Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie gründet sich in der Verwendung des EDSS zur Messung des Behinderungsgrades. Dieser Score hat einige Nachteile, wie z.B. die übermäßige Berücksichtigung der motorischen Störungen gegenüber den neuropsychologischen Defiziten (5). Ein weiteres Problem ergibt sich dadurch, dass die Einteilung des EDSS nicht linear mit

der Erkrankungsdauer oder dem Behinderungsgrad ansteigt (85; 86), sondern bei höheren Punktwerten eher plateauförmig verläuft und dies in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden muss. Daher scheint es sinnvoll in zukünftige prospektive Studien zusätzlich weitere Skalen zur Beurteilung des Behinderungsgrades einfließen zu lassen und so eine größere Aussagekraft der Ergebnisse zu erreichen.

Zudem wurde in unserer Studie nicht die Veränderung des EDSS über die Zeit, d.h. „delta EDSS“ als Zielwert festgelegt, sondern der EDSS-Istwert nach 2 bzw. 4 Jahren. Dadurch wurde nicht die Veränderung des Behinderungsgrades, sondern nur das Ausmaß der Behinderung untersucht und berücksichtigt. Da gerade die Veränderung des EDSS über die Zeit ein wichtiges Kriterium hinsichtlich der Dynamik der unterschiedlichen MS-Verlaufsformen darstellt, wäre es wünschenswert, in zukünftigen Studien „delta EDSS“ als Zielwert mit einzubeziehen.

Die Diffusität als ein von uns erstmalig eingesetzter entzündlicher Parameter wurde subjektiv erfasst und ausgewertet, woraus sich eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf andere Studien ergibt. Es wäre wünschenswert das Ausmaß der Diffusität in zukünftigen Studien zu kategorisieren und auf prospektive Längsschnittstudien anzuwenden.

5.5.2 Methodische Gesichtspunkte

Die Auswertung der kernspintomographischen Bilder in Bezug auf die Auszählung der Läsionen und die Atrophiemessung kann durch Störfaktoren, wie Bewegungsartefakte, Änderungen der Magnetfeldhomogenität und vor allem bei Längsschnittstudien durch die Optimierung bzw. Änderung der technischen Ausstattung der Magnetresonanztomographen beeinträchtigt werden.

In dieser Studie wurde die Anzahl der Läsionen anhand kernspintomographischer Bilder per Hand ausgezählt, während andere Studien semiautomatisch oder automatisch das Läsionsvolumen, bzw. die Volumenänderung der Läsionen über die Zeit bestimmten (33; 38; 39; 61; 62; 87; 88). Dadurch wurde der direkte Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien erschwert. Durch die manuelle Auszählung der MRT-Läsionen, ergab sich zudem eine Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse. Um diese Untersucherabhängigkeit zu minimieren, erfolgte die Auszählung der Läsionen durch zwei voneinander unabhängige Untersucher gemeinsam und übereinstimmend.

Zur Auswertung der BPF als Atrophieparameter wurden T2-gewichtete Sequenzen und nicht wie üblich T1-gewichtete Sequenzen als Ausgangsmaterial verwendet. Grund dafür war, dass die uns zur Verfügung stehenden T1-gewichteten Aufnahmen sowohl nach dorsal als auch

nach ventral nicht komplett gefahren worden waren und in geringerer Anzahl vorlagen, als die T2-gewichteten Bilder. Dies erschwert den direkten Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien, die T1-gewichtete Sequenzen als Ausgangsmaterial verwendet haben. Jedoch zeigen die guten Korrelationen unserer Studie, dass T2-gewichtete Sequenzen vergleichbar gute Ergebnisse liefern wie T1-gewichtete Sequenzen.

Zudem finden sich in der Literatur Berichte, dass in Segmentationsverfahren, in denen T1-gewichtete Bilder verwendet worden waren, gehäuft Missklassifikationen aufgetreten waren. So wurden hypointense Läsionen als Liquor oder graue Substanz (74, 89), liquornähe Parenchymanteile als Liquor bzw. weiße Substanz als graue Substanz gewertet (90, 91). Dies wurde in unseren Segmentierungen stichpunktartig überprüft und, soweit möglich, ausgeschlossen.

Durch die retrospektive Auswertung war das kernspintomographische Bildmaterial heterogener als das in einer prospektiven Studie der Fall wäre. So divergierte zum einen die Schichtdicke der ausgewerteten MRT-Bilder und es wurden unterschiedliche Wichtungs-Regimes bei den Patienten erstellt. Aus diesem Grund wurden die unter 3.3.2.1 beschriebenen Berechnungen durchgeführt, die zum Ziel hatten, die gemessenen Werte für die linearen Atrophieparameter, die anhand von axialen FLAIR-Wichtungen und falls nicht vorhanden von axialen T1-Wichtungen erhoben wurden, miteinander zu vergleichen. Der Vergleich beider Wichtungen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die Auswertung der dreidimensionalen Atrophieparameter wurde mit Hilfe des Programms Statistical Parametric Mapping (SPM) 2 durchgeführt. Das Programm birgt Störfaktoren, die in Tabelle 1.4 aufgelistet sind und die durch die vollautomatische und anschließend zusätzlich erfolgte semiautomatische Segmentierung minimiert werden konnten. Vor allem die Missklassifizierung unterschiedlicher Gewebe konnte so ausgeschlossen werden. Jedoch waren einige MRT-Aufnahmen, zumeist älteren Datums, nicht für die Segmentierung geeignet und für diese Patienten konnte die BPF nicht berechnet werden.

6. Zusammenfassung

In der Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) nimmt die kernspintomographische Bildgebung eine Schlüsselrolle in der Darstellung von entzündlichen und atrophischen Veränderungen ein. Trotz der verbesserten klinischen und technischen Möglichkeiten zur Erfassung der MS sind diese nicht erkrankungsspezifisch und die Diagnose der MS oft nicht einfach zu stellen.

In dieser Studie wurde untersucht, ob sich mit Hilfe ausgewählter klinischer und MRT-spezifischer Parameter eine Aussage über die Krankheitsentwicklung von MS-Patienten treffen lässt und ob durch deren Kombination die Vorhersagekraft erhöht werden kann.

Das Patientenkollektiv umfasste 82 Patienten mit gesicherter MS, wovon 58 eine schubförmige- und 24 Patienten eine chronisch progrediente Verlaufsform aufwiesen. Von den entzündlichen Parametern hatte vor allem die Anzahl an infratentoriellen Läsionen einen starken Vorhersagewert für die Krankheitsprogression. Dies bestätigt, dass sowohl die Anzahl als auch die Läsionslokalisation einen prognostischen Wert für die Krankheitsentwicklung hat und dabei die infratentoriellen Läsionen eine herausragende Rolle spielen. Die Diffusität der Läsionen, ein in dieser Studie erstmalig eingesetzter Parameter, zeigte besonders bei Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer bzw. mit schubförmiger MS-Verlaufsform einen hohen Vorhersagewert für die Krankheitsentwicklung. Die Anzahl der Schübe während des Untersuchungszeitraums war für die RRMS-Gruppe doppelt so hoch wie für die chronisch progredienten Patienten. Als gute Prädiktoren für den Krankheitsverlauf fanden sich die zweidimensionalen Atrophieparameter (Bicaudatio Ratio, Weite des Dritten Ventrikels). Für Patienten mit schubförmiger MS-Verlaufsform war die Bicaudatio Ratio als Prädiktor besser geeignet als die Weite des Dritten Ventrikels und lieferte sogar bessere Ergebnisse als der dreidimensionale Parameter Brain parenchymal fraction (BPF). Die Brain parenchymal fraction zeigte jedoch bei den Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform eine bessere Vorhersagekraft für die Prognose des Krankheitsverlaufs. Alle klinischen Basiswerte hatten, abgesehen vom Geschlecht einen guten Vorhersagewert für die Krankheitsprogression. Der EDSS und die Gehstrecke zum Basisdatum scheinen für die chronisch-progrediente Verlaufsform einen besseren Vorhersagewert für den Langzeitverlauf zu haben als für die schubförmige Verlaufsform. Die Kombination aus klinischen-, entzündlichen-, und atrophischen Parametern zeigte, dass die Diffusität bzw. die Brain parenchymal fraction den Vorhersagewert der klinischen Parameter jeweils deutlich vergrößern und für die Prognose der Krankheitsentwicklung die wichtigsten zusätzlichen Marker darstellen.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Charcot JM. Histologie de la sclerose en plaques. Gaz Hop (Paris) 1868;41:554-66.
- (2) Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. Ann Neurol 1994 December;36 Suppl 2:S180-S193.
- (3) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. Neuroimaging Clin N Am 2000 November;10(4):611-24.
- (4) Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. Nervenarzt 2000 April;71(4):288-94.
- (5) Limmroth V, Sindern E. Multiple Sklerose. Thieme; 2004.
- (6) Poeck K, Hacke W. Neurologie. 12 ed. Heidelberg: Springer; 2006.
- (7) Rovaris M, Bozzali M, Santuccio G, Ghezzi A, Caputo D, Montanari E et al. In vivo assessment of the brain and cervical cord pathology of patients with primary progressive multiple sclerosis. Brain 2001 December;124(Pt 12):2540-9.
- (8) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996 April;46(4):907-11.
- (9) Strasser-Fuchs S. Multiple Sklerose, <http://akh-consilium.at/indikation/Multiple-Sklerose/Diagnose>, 2009.
- (10) Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain 1980 June;103(2):281-300.
- (11) Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. Curr Opin Neurol 2007 June;20(3):269-74.
- (12) Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000 November 16;343(20):1430-8.
- (13) Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol 2005 May;4(5):281-8.
- (14) Forsting M, Tettenborn B. Wirklich MS. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2005.
- (15) Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 December;71 Suppl 2:ii16-ii19.

- (16) Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006 September 26;67(6):968-72.
- (17) Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995 February;13(1):119-46.
- (18) Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003 April;126(Pt 4):770-82.
- (19) Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006 March;129(Pt 3):584-94.
- (20) Heesen C, Köpke S., Fischer K. Diagnose, Prognose und Frühtherapie der Multiplen Sklerose 2009. Selbstverlag.
- (21) Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. [Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000 June;58(2B):460-6.
- (22) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 November;33(11):1444-52.
- (23) Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001 April;103(1):1-11.
- (24) Traboulsee AL, Li DK. The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006;98:125-46.
- (25) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 November;120 (Pt 11):2059-69.
- (26) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 July;50(1):121-7.
- (27) Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 December;58(6):840-6.
- (28) Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981 November 14;2(8255):1063-6.
- (29) Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988 February;38(2):180-185.

- (30) Harting I, Sellner J, Meyding-Lamade U, Sartor K. [Multiple sclerosis: imaging, diagnostic criteria and differential diagnosis]. *Rofo* 2003 May;175(5):613-22.
- (31) Jack H, Simon MD, Ph.D. *Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis, Elucidation of Disease Course, and Determining Prognosis. Multiple Sclerosis. Diagnosis, Medical Management and Rehabilitation.* New York: Demos Medical Publishing; 2000. p. 99-104.
- (32) Schmidt RM, Hoffmann F. *Magnetresonanztomographie. Multiple Sklerose.* 3. Auflage ed. München / Jena: Urban & Fischer; 2002. p. 129-30.
- (33) Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002 January 17;346(3):158-64.
- (34) Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006 March;5(3):221-7.
- (35) Hickman SJ, Brierley CM, Silver NC, Moseley IF, Scolding NJ, Compston DA et al. Infratentorial hypointense lesion volume on T1-weighted magnetic resonance imaging correlates with disability in patients with chronic cerebellar ataxia due to multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001 June 15;187(1-2):35-9.
- (36) Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004 February;61(2):217-21.
- (37) Yousry TA, Grossman RI, Filippi M. Assessment of posterior fossa damage in MS using MRI. *J Neurol Sci* 2000 January 15;172 Suppl 1:S50-S53.
- (38) Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995 February;45(2):255-60.
- (39) Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008 March;131(Pt 3):808-17.
- (40) Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006 February;5(2):158-70.
- (41) Rovira A, Leon A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol* 2008 September;67(3):409-14.
- (42) Pagani E, Rocca MA, Gallo A, Rovaris M, Martinelli V, Comi G et al. Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 February;26(2):341-6.
- (43) Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1999 July 13;53(1):139-48.

- (44) Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002 February;59(2):275-80.
- (45) Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT et al. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000 April 25;54(8):1689-91.
- (46) Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkiet KA, Crum WR et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 August;73(2):141-7.
- (47) Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci* 2000 March 15;174(2):85-91.
- (48) Pelletier J, Suchet L, Witjas T, Habib M, Guttmann CR, Salamon G et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001 January;58(1):105-11.
- (49) Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002 August;125(Pt 8):1676-95.
- (50) Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003 April 15;208(1-2):57-65.
- (51) Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999 November 10;53(8):1698-704.
- (52) Sharma J, Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, III, Bakshi R. Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 June;25(6):985-96.
- (53) Zivadinov R, Grop A, Sharma J, Bratina A, Tjoa CW, Dwyer M et al. Reproducibility and accuracy of quantitative magnetic resonance imaging techniques of whole-brain atrophy measurement in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005 January;15(1):27-36.
- (54) Anderson VM, Fernando KT, Davies GR, Rashid W, Frost C, Fox NC et al. Cerebral atrophy measurement in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: a comparison of registration-based methods. *J Neuroimaging* 2007 January;17(1):61-8.
- (55) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983 March;13(3):227-31.
- (56) Rorden C. MRIcro, <http://www.cabiatl.com/mricro/mricro/index.html>, 2009.
- (57) Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Verlag; 2002.

- (58) Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, MacManus DG, Rudge P, McDonald WI et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994 April;44(4):635-41.
- (59) Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, McDonald WI et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999 February;52(3):599-606.
- (60) Caldemeyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994 April;36(3):216-20.
- (61) Rudick RA, Lee JC, Simon J, Fisher E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann Neurol* 2006 August;60(2):236-42.
- (62) Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Polansky M, Mannon LJ et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis: longitudinal analysis of MR images--lack of correlation between changes in T2 lesion volume and clinical findings. *Radiology* 1999 November;213(2):395-9.
- (63) Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, Thompson AJ. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain* 2003 November;126(Pt 11):2528-36.
- (64) Stevenson VL, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. Magnetic resonance imaging predictors of disability in primary progressive multiple sclerosis: a 5-year study. *Mult Scler* 2004 August;10(4):398-401.
- (65) Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991 January;29(1):53-62.
- (66) Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. *Lancet* 1999 March 20;353(9157):964-9.
- (67) Rovaris M, Comi G, Ladkani D, Wolinsky JS, Filippi M. Short-term correlations between clinical and MR imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003 January;24(1):75-81.
- (68) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002 April 6;359(9313):1221-31.
- (69) Losseff NA, Kingsley DP, McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disability in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996 February;1(4):218-22.
- (70) Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994 August;117 (Pt 4):759-65.
- (71) Dalton CM, Miskiel KA, O'Connor PW, Plant GT, Rice GP, Miller DH. Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease. *Neurology* 2006 March 14;66(5):693-8.

- (72) Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergstrom J, Flodmark O et al. Rate of ventricular enlargement in multiple sclerosis: a nine-year magnetic resonance imaging follow-up study. *Acta Radiol* 2008 June;49(5):570-9.
- (73) Bakshi R, Neema M, Healy BC, Liptak Z, Betensky RA, Buckle GJ et al. Predicting clinical progression in multiple sclerosis with the magnetic resonance disease severity scale. *Arch Neurol* 2008 November;65(11):1449-53.
- (74) Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002 February;125(Pt 2):327-37.
- (75) Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000 December;6(6):373-7.
- (76) Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002 November 12;59(9):1412-20.
- (77) Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Cercignani M, Ramio-Torrenta L, Miller DH et al. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain* 2005 June;128(Pt 6):1454-60.
- (78) Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Gronning R, Midgard R et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001 February;7(1):59-65.
- (79) Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993 February;116 (Pt 1):117-34.
- (80) Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991 April;114 (Pt 2):1045-56.
- (81) Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999 April;122 (Pt 4):625-39.
- (82) Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, Uitdehaag BM, Knol DL, de G, V et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 August;79(8):917-23.
- (83) Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988 June 3;240(4857):1285-93.
- (84) Minneboo A, Uitdehaag BM, Jongen P, Vrenken H, Knol D, van Walderveen MA et al. Association between MRI parameters and the MS severity scale: a 12 year follow-up study. *Mult Scler* 2009 May;15(5):632-7.

- (85) Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain* 2000 May;123 (Pt 5):1027-40.
- (86) Whitaker JN, McFarland HF, Rudge P, Reingold SC. Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Mult Scler* 1995 April;1(1):37-47.
- (87) Li DK, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006 May 9;66(9):1384-9.
- (88) Oreja-Guevara C, Charil A, Caputo D, Cavarretta R, Sormani MP, Filippi M. Magnetization transfer magnetic resonance imaging and clinical changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006 May;63(5):736-40.
- (89) Sanfilipo, M.P., et al., Correction for intracranial volume in analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: the proportion vs. residual method. *NeuroImage*, 2004. **22**: p. 1732 - 1743.
- (90) Sanfilipo, M.P., et al., The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: A comparison of normalized gray vs. white matter with missclassification correction. *NeuroImage*, 2005. **26**: p. 1068 - 1077.
- (91) Anderson, V.M., N.C. Fox, and D.H. Miller, Magnetic Resonance Imaging Measures of brain atrophy in Multiple Sclerosis. *Journal of Magnetic resonance imaging*, 2006.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Grafische Darstellung der RRMS-, SPMS- und PPMS-Verlaufsform.....	7
Abbildung 1.2 Grafische Darstellung der mittleren Zeit bis zum Erreichen unterschiedlicher Beeinträchtigungsgrade.....	9
Abbildung 1.3 Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Krankheitsentwicklung einer MS-Kohorte	9
Abbildung 1.4 Kernspintomographische Darstellung MS-typischer ZNS-Läsionen I.....	14
Abbildung 1.5 Kernspintomographische Darstellung MS-typischer ZNS-Läsionen II	15
Abbildung 1.6 Kernspintomographische Darstellung der Atrophie bei RRMS.....	16
Abbildung 1.7 Kernspintomographische Darstellung der Atrophie bei SPMS	16
Abbildung 3.1 Screening und Auswahl der Studienpopulation	24
Abbildung 3.2 Bestimmung der Weite des Dritten Ventrikels.....	29
Abbildung 3.3 Bestimmung der Bicaudatio Ratio.....	29
Abbildung 3.4 Bestimmung der BPF.....	30
Abbildung 4.1 Korrelation der Gesamtzahl der Läsionen zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1	39
Abbildung 4.2 Korrelation der Gesamtzahl der Läsionen zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2	39
Abbildung 4.3 Korrelation der infratentorieller Läsionen zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1	40
Abbildung 4.4 Korrelation der infratentorieller Läsionen zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2	40
Abbildung 4.5 Korrelation der Diffusität zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1	40
Abbildung 4.6 Korrelation der Diffusität zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2	40
Abbildung 4.7 Korrelation der infratentoriellen Läsionen zum ZP0 mit dem EDSS zum	

ZP2 für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie.	49
Abbildung 4.8 Korrelation der periventrikulären Läsionen zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2 für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie	49
Abbildung 4.9 Korrelation der Diffusität zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1 für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie	49
Abbildung 4.10 Korrelation der Diffusität zum ZP0 mit dem EDSS ZP2 für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie	49
Abbildung 4.11 Korrelation der BPF zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1.....	55
Abbildung 4.12 Korrelation der BPF zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2.....	55
Abbildung 4.13 Korrelation der BCR zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1.....	55
Abbildung 4.14 Korrelation der BCR zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2.....	55
Abbildung 4.15 Korrelation der Weite des 3.Ventrikels zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1	55
Abbildung 4.16 Korrelation der Weite des 3. Ventrikels zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2	55
Abbildung 4.17 Korrelation des EDSS zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1	61
Abbildung 4.18 Korrelation des EDSS zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2	61
Abbildung 4.19 Korrelation der Gehstrecke zum ZP1 mit dem EDSS zum ZP0.....	62
Abbildung 4.20 Korrelation der Gehstrecke zum ZP2 mit dem EDSS zum ZP0.....	62
Abbildung 4.21 Korrelation des Verlaufstyps zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP1.....	63
Abbildung 4.22 Korrelation des Verlaufstyps zum ZP0 mit dem EDSS zum ZP2.....	63
Abbildung 4.23 Korrelation des Verlaufstyps zum ZP0 mit der Gehstrecke zum ZP1	63
Abbildung 4.24 Korrelation des Verlaufstyps zum ZP0 mit der Gehstrecke zum ZP2	63

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 EDSS nach Kurtzke.....	10
Tabelle 1.2 MRT-Kriterien nach Barkhof für Multiple Sklerose	11
Tabelle 1.3 McDonald-Kriterien zur Diagnose der Multiplen Sklerose	12
Tabelle 1.4 Messmethoden zur Erfassung der Hirnatrophie	19
Tabelle 4.1 Demographische Daten der Studienpopulation zum ZP0	33
Tabelle 4.2 Entzündungsspezifische MRT-Parameter zu Studienbeginn I.....	34
Tabelle 4.3 Entzündungsspezifische MRT-Parameter zum Studienbeginn II.....	35
Tabelle 4.4 Klinische Verlaufparameter zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	36
Tabelle 4.5 Schubrate und Therapiewechsel zwischen ZP0 und Beendigung der Studie	37
Tabelle 4.6 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter zum ZP0 mit klinischen Verlaufparametern zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	38
Tabelle 4.7 Signifikanz der in Tabelle 4.6 aufgezeigten Korrelationen	38
Tabelle 4.8 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter zum ZP0 mit klinischen Verlaufparametern für die RRMS-Untergruppe zum ZP0, ZP1 und ZP2	41
Tabelle 4.9 Signifikanz der in Tabelle 4.8 aufgezeigten Korrelationen	41
Tabelle 4.10 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufparametern für die SPMS+PPMS-Gruppe zum ZP0, ZP1 und ZP2	42
Tabelle 4.11 Signifikanz der in Tabelle 4.10 aufgezeigten Korrelationen	43
Tabelle 4.12 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufparametern für Patienten zwischen 17 und 55 Jahren zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	44
Tabelle 4.13 Signifikanz der in Tabelle 4.12 aufgezeigten Korrelationen	44

Tabelle 4.14 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparemtern für Patienten mit einer Erkrankungsdauer kleiner 2 Jahre zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	45
Tabelle 4.15 Signifikanz der in Tabelle 4.14 aufgezeigten Korrelationen	45
Tabelle 4.16 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparemtern für Patienten ohne Therapie zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	46
Tabelle 4.17 Signifikanz der in Tabelle 4.16 aufgezeigten Korrelationen	46
Tabelle 4.18 Korrelation entzündungsspezifischer MRT-Parameter mit klinischen Verlaufsparemtern für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	48
Tabelle 4.19 Signifikanz der in Tabelle 4.18 aufgezeigten Korrelationen	48
Tabelle 4.20 Stichprobe aus 9 MS-Patienten zur Validierung unterschiedlicher MRT-Sequenzen als Ausgangsmaterial für die Bestimmung der Weite des 3. Ventrikels und der Bicaudatio Ratio	50
Tabelle 4.21 Demographische Daten der Studienpopulation für die Auswertung der BPF zum ZP0.....	51
Tabelle 4.22 Darstellung der Atrophieparameter zum Studienbeginn.....	51
Tabelle 4.23 Klinische Verlaufsparemtern zum ZP0, ZP1 und ZP2 für die BPF-Auswertung.....	52
Tabelle 4.24 Schubrate und Therapiewechsel zwischen ZP0 und Beendigung der Studie für die BPF-Auswertung	53
Tabelle 4.25 Korrelation der Atrophieparameter für das Gesamtkollektiv zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP0, ZP1 und ZP2	54
Tabelle 4.26 Signifikanz der in Tabelle 4.25 aufgezeigten Korrelationen	54
Tabelle 4.27 Korrelation der Atrophieparameter für die RRMS-Untergruppe zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	56
Tabelle 4.28 Signifikanz der in Tabelle 4.27 aufgezeigten Korrelationen	56

Tabelle 4.29 Korrelation der Atrophieparameter für die SPMS+PPMS-Untergruppe zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	57
Tabelle 4.30 Signifikanz der in Tabelle 4.29 aufgezeigten Korrelationen	57
Tabelle 4.31 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten zwischen 17 und 55 Jahren zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP0, ZP1 und ZP2	58
Tabelle 4.32 Signifikanz der in Tabelle 4.31 aufgezeigten Korrelationen	58
Tabelle 4.33 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 2Jahre zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP0, ZP1 und ZP2	58
Tabelle 4.34 Signifikanz der in Tabelle 4.33 aufgezeigten Korrelationen	59
Tabelle 4.35 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 2Jahre zum ZP 0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP0, ZP1 und ZP2	59
Tabelle 4.36 Signifikanz der in Tabelle 4.35 aufgezeigten Korrelationen	59
Tabelle 4.37 Korrelation der Atrophieparameter für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP0, ZP1 und ZP2.....	60
Tabelle 4.38 Signifikanz der in Tabelle 4.37 aufgezeigten Korrelationen	60
Tabelle 4.39 Korrelation der klinischen Basiswerte für das Gesamtkollektiv ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und ZP2.....	62
Tabelle 4.40 Signifikanz der in Tabelle 4.39 aufgezeigten Korrelationen	62
Tabelle 4.41 Korrelation der klinischen Basiswerte für die RRMS-Untergruppe ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und ZP2.....	64
Tabelle 4.42 Signifikanz der in Tabelle 4.41 aufgezeigten Korrelationen	64
Tabelle 4.43 Korrelation der klinischen Basiswerte für die SPMS+PPMS-Untergruppe ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und ZP2.....	65
Tabelle 4.44 Signifikanz der in Tabelle 4.43 aufgezeigten Korrelationen	65

Tabelle 4.45 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten im Alter zwischen 17 und 55 Jahren zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und ZP2.....	66
Tabelle 4.46 Signifikanz der in Tabelle 4.45 aufgezeigten Korrelationen	66
Tabelle 4.47 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 2 Jahre zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und ZP2	66
Tabelle 4.48 Signifikanz der in Tabelle4.47 aufgezeigten Korrelationen	67
Tabelle 4.49 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten ohne Therapie zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und ZP2.....	67
Tabelle 4.50 Signifikanz der in Tabelle 4.49 aufgezeigten Korrelationen	67
Tabelle 4.51 Korrelation der klinischen Basiswerte für Patienten mit RRMS im Alter zwischen 17 und 55 Jahren und ohne Therapie zum ZP0 mit den klinischen Verlaufsparemtern zum ZP1 und ZP2	68
Tabelle 4.52 Signifikanz der in Tabelle 4.51 aufgezeigten Korrelationen	68
Tabelle 4.53 Multiple Regression der klinischen Verlaufsparemtern mit der Diffusität und der Anzahl an infratentoriellen Läsionen zum ZP0	69
Tabelle 4.54 Multiple Regression der klinischen Verlaufsparemtern mit den Atrophieparametern zum ZP0	70

8.3 Abkürzungsverzeichnis und Glossar

BBSI	Brain Boundary Shift Integral
BCR	Bicaudatio Ratio
BPF	Brain Parenchymal Fraction
Bzw.	Beziehungsweise
CIS	Clinical Isolated Syndrome
CSF	Cerebral Spinal Fluid
CT	Computertomographie
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery MRT-Sequenz
GD	Gadolinium
GD-Läsionen	Gadolinium- (Kontrastmittel-) aufnehmende Läsionen
IgG	Immunglobulin G
KM	Kontrastmittel
M	Männlich
MIDAS	Medical Image Display and Analysis Software
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	MS Functional Composite Score
MW	Mittelwert
N	Anzahl
OKB	Oligoklonale Banden
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PD	Protonendichte

PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
ROI	Region Of Interest
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
SD	Standardabweichung
SIENA	Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy
SIENAX	SIENA-Erweiterung für Querschnittsuntersuchungen
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
TE	Echozeit (zwischen einer Anregung und MRT-Signal)
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
Voxel	Das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels (Bildelements)
Vs	Versus
W	Weiblich
W3V	Weite des Dritten Ventrikels
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZP	Zeitpunkt

9. Lebenslauf

Name: Annika Magdalena Hahn

Nationalität: Deutsch

Wohnsitz: Fischmarkt 2, 93047 Regensburg / Deutschland

Geburtsdatum: 26.11.1982

Geburtsort: Mutlangen / Baden-Württemberg

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. Wolfgang Hahn – Allgemein- und Kinderarzt
Marianne Hahn – Lehrerin

Schullaufbahn: 1989 - 1993: Grundschule „Uhlandschule“ in Schwäbisch Gmünd
1993 - 2002: „Scheffold Gymnasium“ in Schwäbisch Gmünd
Abitur: Juni 2002

Studium: Oktober 2002 - Juli 2009 Studium der Humanmedizin,
Universität Regensburg
03 / 2005 Ärztliche Vorprüfung
02 / 2008 – 01 / 2009 „Praktisches Jahr“
Abschluss des Studiums der Humanmedizin mit dem
Staatsexamen Juni 2009

**Studienbegleitende
Tätigkeiten:**

Praktika:

Seit 09 / 2002 Praktische Tätigkeit in der Allgemeinarztpraxis Dr. Hahn,
Schwäbisch Gmünd

08 / 2003 Pflegepraktikum, „Margaritenhospital“ Schwäbisch Gmünd
(Pädiatrie)

09 / 2003 Pflegepraktikum, Hospital „Jean-Hameau“ Arcachon /

Frankreich (Notaufnahme)

Famulaturen:

09 / 2005	Famulatur, KH „Barmherzige Brüder“, Regensburg (Gastroenterologie / Allgemeinchirurgie)
02 / 2006 – 03 / 2006	Famulatur, Allgemeinarztpraxis Dr. Wolfgang Hahn, Schwäbisch Gmünd
04 / 2006	Famulatur, Charité Berlin (Hämatologie / Onkologie)
08 / 2006 – 09 / 2006	Famulatur, BKH Regensburg (Neurologie / Neuroradiologie)
03 / 2007	Famulatur, University Hospital Pretoria / Südafrika (Anästhesie)

Praktisches Jahr:

02 / 2008 – 06 / 2008	BKH Regensburg (Neurologie)
06 / 2008 – 10 / 2008	Manipal Teaching Hospital, Pokhara / Nepal (Chirurgie)
10 / 2008 – 01 / 2009	Universitätsklinikum Regensburg (Innere Medizin)

Berufliche Tätigkeit:

Seit 1.10.2009, Assistenzärztin in der Neurologie,
Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die durch ihr Wissen, ihren Rat, ihre Hilfsbereitschaft, ihr Engagement und ihre Zeit, die sie mir zur Verfügung gestellt haben, die Entstehung dieser Dissertation möglich gemacht haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Professor Dr. med. Ulrich Bogdahn bedanken, der es mir ermöglicht hat, diese Arbeit unter seiner Aufsicht durchzuführen.

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Steinbrecher, Chefarzt der Klinik für Neurologie des HELIOS Klinikums Erfurt danke ich dafür, dass ich dieses interessante Thema in seiner Arbeitsgruppe bearbeiten durfte.

Besonders danke ich Dr. med. Ingo Kleiter, Facharzt für Neurologie am Bezirksklinikum der Universität Regensburg. Er stand mir jederzeit mit seinem großen fachlichen Wissen und Rat zur Seite und zeigte große Hilfsbereitschaft bei der Lösung auftretender Probleme.

.

Dr. med. Tobias Schmidt-Wilcke, Facharzt der Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg danke ich für die Hilfe und konstruktiven Ratschläge bei der Auswertung meiner Daten.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Prof. Dr. Gerhard Schuierer, Chefarzt der Neuroradiologie am Bezirksklinikum der Universität Regensburg für seine Zeit und Unterstützung um wichtige Grundlagen der Neuroradiologie für meine Dissertation zu erlernen.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten sowie meinen Geschwistern, die mich jederzeit unterstützten.